

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180119- -00000-0000

Fecha: 2011-12-28 15:30:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA
ADMINISTRACION ORAL DE UN INHIBIDOR DE LA
FAMILIA Bcl-2

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/00

71. SOLICITANTE: ABBOTT GMBH & CO. KG

DOMICILIO: Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden,
ALEMANIA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____

000001



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180119- -00000-0000

Fecha: 2011-12-28 15:30:26
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 105

ión

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I	☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT GMBH & CO. KG
Dirección: Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
ALEMANIA
Nacionalidad o Domicilio: Wiesbaden
ALEMANIA
Lugar de Constitución: ALEMANIA
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☐	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
Número	Cual		

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.
Dirección: CALLE 94A No. 7A-09
Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.	☒	NIT	☐
C.E.	☐	Otro	☐
Número	39'779.654	TPA	70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/IB2010/001659	Fecha	08/06/2010
Publicación Internacional No.	WO 2010/143074 A2	Fecha	16/12/2010

⑥

Título (54)

FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA ADMINISTRACION ORAL DE UN
INHIBIDOR DE LA FAMILIA Bcl-2

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	08/06/2009	61/185,130

⑨

Comprobante de pago No.

11-119692 y 11-119698

Fecha

Diciembre 9 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

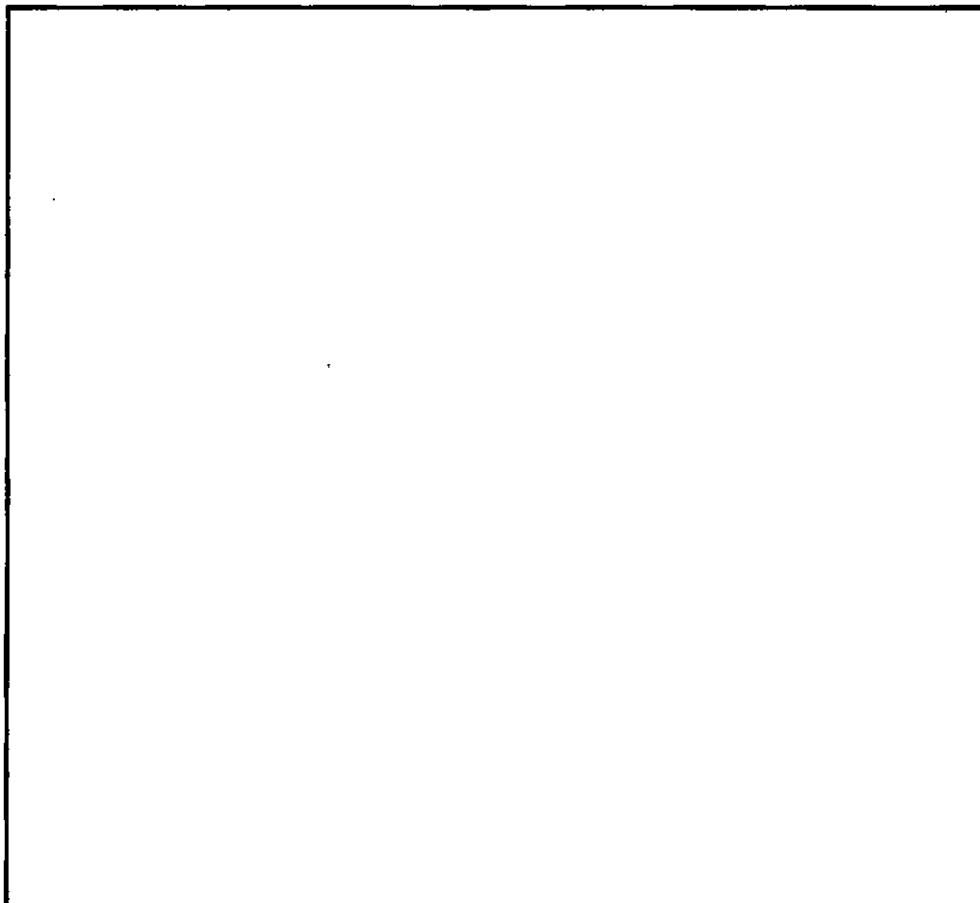
Anexos

000002

- ☒ 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, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario y Extracto para la Publicación

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

20 DIC. 2011

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **CLAUDIA PACKHAEUSER**
Burgstrasse 7
68165 Mannheim
ALEMANIA
2. **NORBERT STEIGER**
Druslacherstrasse 1
67360 Lingenfeld
ALEMANIA
3. **BERND LIEPOLD**
Birkenweg 44
69221 Dossenheim
ALEMANIA
4. **DRAZEN KOSTELAC**
R4, 15
68161 Mannheim
ALEMANIA
5. **MARTIN KNOBLOCH**
Medenheimer Strasse 22a
67141 Neuhofen
ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 119692

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 14:37:57

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181521550	09/12/2011	7.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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. 11-180119- -00000-0000

Fecha: 2011-12-28 15:30:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evo: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

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

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

Diciembre 9 de 2011 - 14:37:59

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 119698
		Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 14:37:57

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181521550	09/12/2011	7.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
14 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	378.000.00
			\$378.000.00
=====			

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180119- -00000-0000
Fecha: 2011-12-28 15:30:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 December 2010 (16.12.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/143074 A2

PCT

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/IB2010/001659(22) International Filing Date:
8 June 2010 (08.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/185,130 8 June 2009 (08.06.2009) US(71) Applicant (for all designated States except US): AB-
BOTT GMBH & CO. KG [DE/DE]; Max-planck-ring 2,
65205 Wiesbaden (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PACKHAEUSER,
Claudia [DE/DE]; Burgstrasse 7, 68165 Mannheim (DE).
STEIGER, Norbert [DE/DE]; Druslacherstrasse 1,
67360 Lingenfeld (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE];
Birkenweg 44, 69221 Dossenheim (DE). KOSTELAC,
Drazen [DE/DE]; R4, 15, 68161 Mannheim (DE).
KNOBLOCH, Martin [DE/DE]; Medenheimer Strasse
22a, 67141 Neuhofen (DE).(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, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, 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:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION OF A BCL-2 FAMILY INHIBITOR

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical dosage form which comprises a solid dispersion product comprising N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl) propyl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide or a salt, hydrate or solvate thereof, at least one pharmaceutically acceptable polymer, and at least one pharmaceutically acceptable solubilizer. The invention is further directed to processes for preparing the pharmaceutical dosage form and to use of the dosage form for treating proliferative disorders.

WO 2010/143074 A2

**PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION OF A
BCL-2 FAMILY INHIBITOR**

5 This application claims priority benefit of U.S. provisional application Serial No. 61/185,130 filed on June 8, 2009.

 Cross-reference is made to the following co-filed U.S. application containing subject matter related to the present application: Serial No. 12/796,061, filed on June 8, 2010, titled "Solid dispersions containing an apoptosis-promoting agent", which claims priority benefit of
10 U.S. provisional application Serial No. 61/185,105 filed on June 8, 2009.

 The entire disclosure of each of the above applications is incorporated herein by reference.

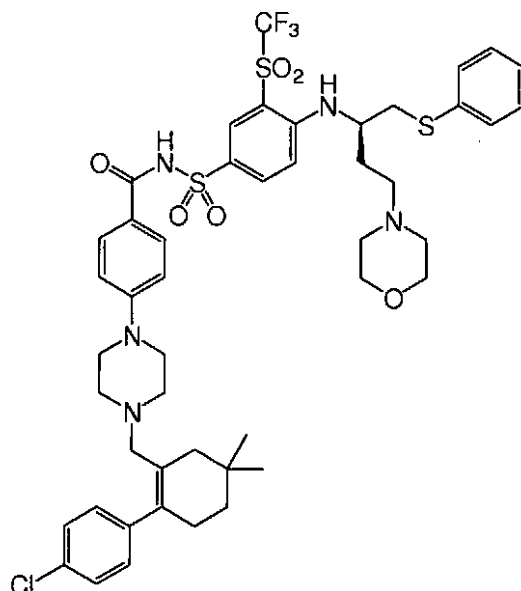
FIELD OF THE INVENTION

 The present invention relates to a pharmaceutical dosage form for oral administration
15 of Bcl-2 family inhibitors, a method of preparing the dosage form and a method of treating proliferative disorders.

BACKGROUND

 Proteins of the Bcl-2 family, e.g. Bcl-2, Bcl-xL and Mcl-1, enable cells to evade apoptosis. These proteins are implicated in cancer and other proliferative diseases. They are
20 often upregulated in cancer cells, where they sequester and neutralize proapoptotic proteins, thus enabling the survival of the cancer cells despite the presence of apoptosis-triggering signals. Consequently inhibitors of Bcl-2 family proteins are useful candidates for cancer therapy. Several inhibitors have been described, for example in WO 2007/040650.

 A preferred Bcl-2 family inhibitor is N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenyl-sulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide (ABT-263),
25 the preparation of which is described in US 2007/0027135. The molecular structure of ABT-263 is depicted below:



5

Unfortunately, the crystalline forms of these compounds are characterized by a more or less pronounced poor solubility in aqueous liquids which affects their dissolution rate and bioavailability. A measure of the potential usefulness of an oral dosage form of a pharmaceutical agent is the bioavailability observed after oral administration of the dosage form. Various factors can affect the bioavailability of a drug when administered orally. These factors include aqueous solubility, drug absorption throughout the gastrointestinal tract, dosage strength and first-pass effect. Aqueous solubility is one of the most important of these factors.

For a variety of reasons, such as patient compliance and taste masking, a solid dosage form is usually preferred over a liquid dosage form. In most instances, however, oral solid dosage forms of a drug provide a lower bioavailability than oral solutions of the drug.

There have been attempts to improve the bioavailability provided by solid dosage forms by forming solid solutions of drugs. Solid solutions are preferred physical systems because the components therein readily form liquid solutions when contacted with a liquid medium such as gastric juice. The ease of dissolution may be attributed at least in part to the fact that the energy required for dissolution of the components from a solid solution is less than that required for the dissolution of the components from a crystalline or microcrystalline solid phase. It is, however, important that the drug released from the solid solution remains water-solubilized in the aqueous fluids of the gastrointestinal tract; otherwise, the drug may precipitate in the gastrointestinal tract, resulting in low bioavailability.

WO 01/00175 discloses mechanically stable pharmaceutical dosage forms which are

5 solid solutions of active ingredients in an auxiliary agent matrix. The matrix contains a homopolymer or a copolymer of N-vinyl pyrrolidone and a liquid or semi-solid surfactant.

WO 00/57854 discloses mechanically stable pharmaceutical dosage forms for peroral administration which contain at least one active compound, at least one thermo-plastically mouldable, matrix-forming auxiliary and more than 10% and up to 40% by weight of a
10 surface-active substance that has an HLB of between 2 and 18, is liquid at 20°C, or has a drop point at between 20 °C and 50°C.

US 2005/0208082 discloses a solubilizing composition comprising a mixture of vitamin E TPGS and linoleic acid. The solubilizing composition is used to disperse a lipophile in an aqueous phase. The lipophile may be a therapeutically effective lipophile
15 such as lipophilic vitamins, coenzyme Q10, carotenoids, alpha-lipoic acid or essential fatty acids.

US 2005/0236236 discloses pharmaceutical compositions for administration of hydrophobic drugs, particularly steroids. The pharmaceutical compositions include a hydrophobic drug, a vitamin E substance and a surfactant. The reference claims a synergistic
20 effect between the hydrophobic drug and the vitamin E substance.

SUMMARY

Due to the presence of a sulfanyl group in its molecular structure, ABT-263 is prone to oxidation to sulfoxides which do not retain the therapeutic effect of ABT-263. For this reasons, oral liquid solutions of ABT-263 have been prepared immediately prior to use.

25 We now have found that a solid dispersion of ABT-263 and at least one pharmaceutically acceptable polymer not only shows adequate bioavailability after oral administration but also results in a storage-stable, ready-to-use dosage form. Quite surprisingly, in the solid dispersions the ABT-263 molecule, despite its essentially non-crystalline amorphous state, is largely resistant against oxidation even in presence of only a
30 minor amount of antioxidant or the absence of an antioxidant. "Essentially non-crystalline amorphous state" means no more than 5%, preferably no more than 2% crystallinity, determined by X-ray diffraction analysis, and most preferably no detectable crystallinity, determined by polarization microscopy.

The invention relates to a pharmaceutical dosage form which comprises a solid
35 dispersion product comprising a pharmaceutically active ingredient, at least one pharmaceutically acceptable polymer, and at least one pharmaceutically acceptable

5 solubilizer, said pharmaceutically active ingredient being N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide, a salt, hydrate or solvate thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

10 Fig. 1 shows at different time points the plasma concentration of ABT-263 administered as dihydrochloride salt in a formulation containing Span 20 as solubilizer, wherein the formulation orally has been administered in doses of 50, 100 or 200 mg to fasted or fed dogs.

15 Fig. 2 shows at different time points the plasma concentration of ABT-263 administered as dihydrochloride salt in a formulation containing Vitamin E-TPGS as solubilizer, wherein the formulation orally has been administered in doses of 50, 100 or 200 mg to fasted or fed dogs.

20 Fig. 3 shows at different time points the plasma concentration of ABT-263 administered as free base in a formulation containing Vitamin E-TPGS only (Formulation 13), or as dihydrochloride salt in a formulation containing Vitamin E-TPGS plus propylene glycol as plasticizer (Formulation 10), wherein the formulation orally has been administered at a dose of 50 mg to fed dogs.

25 Fig. 4 and Fig. 5 show the results of an accelerated stability study using open dishes, wherein the sulfoxide content of different ABT-263 formulations was determined at different time points.

Fig. 6 and Fig. 7 show the results of an accelerated stability study using closed bottles, wherein the sulfoxide content of different ABT-263 formulations was determined at different time points.

30 Fig. 8 shows the release of ABT-263 from tablets containing different ABT-263 formulations.

DETAILED DESCRIPTION

35 In the dosage forms of the invention, the active ingredient is present as a solid dispersion or as a solid solution. The term "solid dispersion" defines a system in a solid state (as opposed to a liquid or gaseous state) comprising at least two components, wherein one component is dispersed evenly throughout the other component or components. For example, the active ingredient or combination of active ingredients is dispersed in a matrix comprised

5 of the pharmaceutically acceptable polymer(s) and pharmaceutically acceptable solubilizers. The term "solid dispersion" encompasses systems having small particles, typically of less than 1 μm in diameter, of one phase dispersed in another phase. When said dispersion of the components is such that the system is chemically and physically uniform or homogeneous throughout or consists of one phase (as defined in thermodynamics), such a solid dispersion
10 will be called a "solid solution" or a "glassy solution". A glassy solution is a homogeneous, glassy system in which a solute is dissolved in a glassy solvent. Glassy solutions and solid solutions are preferred physical systems. These systems do not contain any significant amounts of active ingredients in their crystalline or microcrystalline state, as evidenced by thermal analysis (DSC) or X-ray diffraction analysis (WAXS).

15 The dosage forms according to the invention are characterized by an excellent stability and, in particular, exhibit high resistance against recrystallization or decomposition of the active ingredient(s).

The dosage forms of the present invention exhibit a release and absorption behaviour that is characterized by high attainable AUC (area under the plasma concentration-time curve
20 from 0 to 48 hours or other indicated time intervals), high attainable C_{max} (maximum plasma concentration), and low T_{max} (time to reach maximum plasma concentration).

The term "AUC" means "Area Under the Curve" and is used in its normal meaning, *i.e.*, as the area under the plasma concentration-time curve. " AUC_{0-48} " and " AUC_{0-24} " refer to the area under the plasma concentration-time curve from 0 to 48 hours or from 0 hours to
25 24 hours, respectively.

The dispersion formed upon contact with an aqueous liquid may also be useful as such, for example as oral liquid dosage form or parenteral injections.

Generally, the solid dispersion product comprises

- 30 • from about 0.5 to 40% by weight, preferably from about 1 to 25% by weight, of ABT-263,
- from about 40 to 97.5% by weight, preferably from about 50 to 94% by weight, of said at least one pharmaceutically acceptable polymer,
- from about 2 to 20% by weight, preferably from about 5 to 20% by weight, of said at least one solubilizer, and
- 35 • from about 0 to 15% by weight, preferably from about 0 to 10% by weight, of additives.

5 Whereas the dosage form of the invention may consist entirely of solid dispersion product, additives and adjuvants are usually used in formulating the solid dispersion product into the dosage forms. Generally, the dosage form comprises at least 10% by weight, preferably at least 40% by weight, and most preferred at least 45% by weight, of solid dispersion product, based on the total weight of the solid dosage form.

10 Typically, a single dosage form of the invention contains the equivalent of about 50 mg to about 1000 mg, preferably about 75 mg to about 600 mg, in particular about 100 mg to about 500 mg, of ABT-263.

15 The inventive dosage form comprises ABT-263 or a combination of ABT-263 with one or more other Bcl-2 family inhibitors. The dosage form may comprise a combination of ABT-263 and at least one further active ingredient.

20 ABT-263 may exist as acid addition salts, basic addition salts or zwitterions. Salts of ABT-263 are prepared during their isolation or following their purification. Acid addition salts are those derived from the reaction of ABT-263 with acid. Accordingly, salts including the acetate, adipate, alginate, bicarbonate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, formate, fumarate, glycerophosphate, glutamate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, lactobionate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylsulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, phosphate, picrate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, trichloroacetic, trifluoroacetic, para-toluenesulfonate and undecanoate salts of ABT-263 are meant to be embraced by this invention. Basic addition salts of compounds are those derived from the reaction of ABT-263 with the bicarbonate, carbonate, hydroxide or phosphate of cations such as lithium, sodium, potassium, calcium and magnesium.

30 In suitable embodiments, the pharmaceutically active ingredient is selected from the group consisting of the free base, the sodium salt and the dihydrochloride of ABT-263, or combinations thereof. In a preferred embodiment the pharmaceutically active ingredient is the free base of ABT-263.

35 The term "pharmaceutically acceptable solubilizer" as used herein refers to a pharmaceutically acceptable non-ionic surfactant. The solubilizer may effectuate an instantaneous emulsification of the active ingredient released from the dosage form and/or prevent precipitation of the active ingredient in the aqueous fluids of the gastrointestinal tract. A single solubilizer as well as combinations of solubilizers may be used. The solubilizer may

5 be selected from the group consisting on non-ionic solubilizers, anionic solubilizers and combinations thereof. According to an embodiment of the invention, the solid dispersion product comprises a combination of two or more pharmaceutically acceptable solubilizers.

According to one embodiment of the invention the pharmaceutically acceptable non-ionic solubilizer is selected from the group consisting of polyol fatty acid esters, polyalkoxylated polyol fatty acid esters, polyalkoxylated fatty alcohol ethers, tocopheryl compounds or mixtures of two or more thereof, and the pharmaceutically acceptable anionic solubilizer is selected from the group consisting of alkyl sulfates, alkylcarboxylates, alkylbenzole sulfates and secondary alkane sulfonates.

Preferred non-ionic solubilizers are selected from sorbitan fatty acid esters, polyalkoxylated fatty acid esters such as, for example, polyalkoxylated glycerides, polyalkoxylated sorbitan fatty acid esters or fatty acid esters of polyalkylene glycols, polyalkoxylated ethers of fatty alcohols, tocopheryl compounds or mixtures of two or more thereof. A fatty acid chain in these compounds ordinarily comprises from 8 to 22 carbon atoms. The polyalkylene oxide blocks comprise on average from 4 to 50 alkylene oxide units, preferably ethylene oxide units, per molecule.

Suitable sorbitan fatty acid esters are sorbitan monolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate (Span® 60), sorbitan monooleate (Span® 80), sorbitan tristearate, sorbitan trioleate, sorbitan monostearate, sorbitan monolaurate or sorbitan monooleate.

Examples of suitable polyalkoxylated sorbitan fatty acid esters are polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate, polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate, polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Tween® 80), polyoxyethylene (20) sorbitan tristearate (Tween® 65), polyoxyethylene (20) sorbitan trioleate (Tween® 85), polyoxyethylene (4) sorbitan monostearate, polyoxyethylene (4) sorbitan monolaurate or polyoxyethylene (4) sorbitan monooleate.

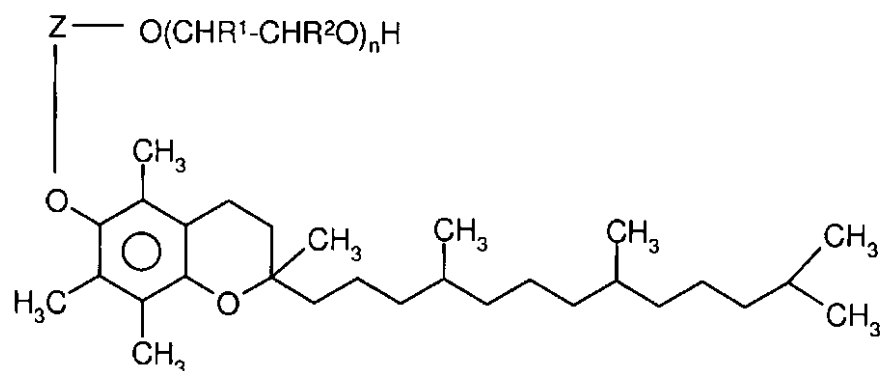
Suitable polyalkoxylated glycerides are obtained for example by alkoxylation of natural or hydrogenated glycerides or by transesterification of natural or hydrogenated glycerides with polyalkylene glycols. Commercially available examples are polyoxyethylene glycerol ricinoleate 35, polyoxyethylene glycerol trihydroxystearate 40 (Cremophor® RH40, BASF AG) and polyalkoxylated glycerides like those obtainable under the proprietary names Gelucire® and Labrafil® from Gattefosse, e.g., Gelucire® 44/14 (lauroyl macrogol 32 glycerides prepared by transesterification of hydrogenated palm kernel oil with PEG 1500), Gelucire® 50/13 (stearoyl macrogol 32 glycerides, prepared by transesterification of

- 5 hydrogenated palm oil with PEG 1500) or Labrafil M1944 CS (oleoyl macrogol 6 glycerides prepared by transesterification of apricot kernel oil with PEG 300).

A suitable fatty acid ester of polyalkylene glycols is, for example, PEG 660 hydroxystearic acid (polyglycol ester of 12-hydroxystearic acid (70 mol %) with 30 mol % ethylene glycol).

- 10 Suitable polyalkoxylated ethers of fatty alcohols are, for example, PEG (2) stearyl ether (Brij® 72), macrogol 6 cetylstearyl ether or macrogol 25 cetylstearyl ether.

In general, the tocopheryl compound corresponds to the formula below



- 15 wherein Z is a linking group, R¹ and R² are, independently of one another, hydrogen or C₁-C₄ alkyl and n is an integer from 5 to 100, preferably 10 to 50. Typically, Z is the residue of an aliphatic dibasic acid such as glutaric, succinic, or adipic acid. Preferably, both R¹ and R² are hydrogen.

- 20 The preferred tocopheryl compound is alpha tocopheryl polyethylene glycol succinate, which is commonly abbreviated as vitamin E-TPGS. Vitamin E-TPGS is a water-soluble form of natural-source vitamin E prepared by esterifying d-alpha-tocopheryl acid succinate with polyethylene glycol 1000. Vitamin E-TPGS is available from Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, USA, or from Cognis (Düsseldorf, Germany) and is listed in the US Pharmacopeia and National Formulary (NF).

- 25 According to one preferred embodiment of the invention the pharmaceutically acceptable solubilizer is selected from the group consisting of tocopheryl compounds having a polyalkylene glycol moiety (such as α-tocopheryl polyethylene glycol succinate), sorbitan fatty acid esters (such as sorbitan monolaurate) and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (such as polyoxyethylene sorbitan monolaurate) and combinations of two or more thereof. This embodiment is particularly useful where the active ingredient is ABT-263 free base.
- 30

5 In another preferred embodiment the dosage form comprises at least one pharmaceutically acceptable non-ionic solubilizer and at least one pharmaceutically acceptable anionic solubilizer. Preferentially, the pharmaceutically acceptable non-ionic solubilizer is selected from the group consisting of sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters and α -tocopheryl polyethylene glycol succinate (also referred to
10 herein as Vitamin E-TPGS or Vit. E-TPGS); and the pharmaceutically acceptable anionic solubilizer is sodium laurylsulfate (also referred to herein as SDS). This embodiment is particularly useful where the active ingredient is an acid addition salt of ABT-263 such as the dihydrochloride of ABT-263.

Formation of a ABT-263 solid solution can be promoted by incorporating a non-
15 volatile solvent for the pharmaceutically active ingredient into the solid dispersion product. The non-volatile solvent is suitably selected from solvents with high dissolving power for ABT-263, which are liquid at ambient temperature and ambient pressure.

Nonlimiting examples of suitable solvents comprise liquid polyethylene glycols, *e.g.*, polyethylene glycol 400 (PEG-400); N-methylpyrrolidone; 1,3-bis(pyrrolidon-1-yl)-butane;
20 and propylene glycol. A preferred solvent is propylene glycol. The amount of the non-volatile solvent to be used should not be so high as to compromise the mechanical properties of the solid dispersion product and usually is 2% to 10% by weight, based on the weight of the solid dispersion product, *e.g.*, 3% to 5% by weight.

The pharmaceutically acceptable polymer may be selected from water-soluble
25 polymers, water-dispersible polymers or water-swellaable polymers or any mixture thereof. Polymers are considered water-soluble if they form a clear homogeneous solution in water. When dissolved at 20°C in an aqueous solution at 2% (w/v), the water-soluble polymer preferably has an apparent viscosity of 1 to 5000 mPa.s, more preferably of 1 to 700 mPa.s, and most preferably of 5 to 100 mPa.s. Water-dispersible polymers are those that, when
30 contacted with water, form colloidal dispersions rather than a clear solution. Upon contact with water or aqueous solutions, water-swellaable polymers typically form a rubbery gel.

Preferably, the pharmaceutically acceptable polymer employed in the invention has a Tg of at least 40°C, preferably at least +50°C, most preferably from 80°C to 180°C. "Tg" means glass transition temperature. Methods for determining Tg values of the organic
35 polymers are described in "Introduction to Physical Polymer Science", 2nd Edition by L.H. Sperling, published by John Wiley & Sons, Inc., 1992. The Tg value can be calculated as the weighted sum of the Tg values for homopolymers derived from each of the individual

5 monomers, i , that make up the polymer: $T_g = \sum W_i X_i$ where W is the weight percent of monomer i in the organic polymer, and X is the T_g value for the homopolymer derived from monomer i . T_g values for the homopolymers may be taken from "Polymer Handbook", 2nd Edition by J. Brandrup and E.H. Immergut, Editors, published by John Wiley & Sons, Inc., 1975.

10 Various additives contained in the solid dispersion product or even the active ingredient(s) itself may exert a plasticizing effect on the polymer and thus depress the T_g of the polymer such that the final solid dispersion product has a somewhat lower T_g than the starting polymer used for its preparation. In general, the final solid dispersion product has a T_g of 20°C or higher, preferably 25°C or higher, more preferably 30°C or higher and most
15 preferred 40°C or higher, *e.g.*, a T_g from about 45°C to about 60°C.

For example, preferred pharmaceutically acceptable polymers can be selected from the group comprising homopolymers and copolymers of N-vinyl lactams, especially homopolymers and copolymers of N-vinyl pyrrolidone, *e.g.*, polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate or vinyl propionate, cellulose esters and
20 cellulose ethers, in particular methylcellulose and ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, in particular hydroxypropylcellulose, hydroxyalkylalkylcelluloses, in particular hydroxypropylmethylcellulose, cellulose phthalates or succinates, in particular cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose succinate or hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate; high molecular polyalkylene oxides such as
25 polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, polyvinyl alcohol-polyethylene glycol-graft copolymers (available as Kollicoat® IR from BASF AG, Ludwigshafen, Germany); polyacrylates and polymethacrylates such as methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, butyl methacrylate/2-dimethylaminoethyl methacrylate copolymers, poly(hydroxyalkyl
30 acrylates), poly(hydroxyalkyl methacrylates), polyacrylamides, vinyl acetate polymers such as copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate (also referred to as partially saponified "polyvinyl alcohol"), polyvinyl alcohol, oligo- and polysaccharides such as carrageenans, galactomannans and xanthan gum, or mixtures of one or more thereof.

35 Among these, homopolymers or copolymers of N-vinyl pyrrolidone, in particular a copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate, are preferred. A particularly preferred

5 polymer is a copolymer of 60% by weight of the copolymer, N-vinyl pyrrolidone and 40% by weight of the copolymer, vinyl acetate.

A further polymer which can be suitably used is Kollidon® SR (available from BASF AG, Ludwigshafen, Germany) which comprises a mixture of PVP and polyvinylacetate.

10 The solid dispersion product of the pharmaceutically active ingredient may be prepared by a variety of methods.

Preferably, the solid dispersion product is prepared by melt-extrusion. Accordingly, the solid dispersion product is a melt-processed, solidified mixture. The melt-extrusion process comprises the steps of preparing a homogeneous melt of the active ingredient or the combination of active ingredients, the pharmaceutically acceptable polymer and the solubilizers, and cooling the melt until it solidifies. "Melting" means a transition into a liquid or rubbery state in which it is possible for one component to become homogeneously embedded in the other. Typically, one component will melt and the other components will dissolve in the melt, thus forming a solution. Melting usually involves heating above the softening point of the pharmaceutically acceptable polymer. The preparation of the melt can take place in a variety of ways. The mixing of the components can take place before, during or after the formation of the melt. For example, the components can be mixed first and then melted or simultaneously mixed and melted. Usually, the melt is homogenized in order to disperse the active ingredients efficiently. Also, it may be convenient first to melt the pharmaceutically acceptable polymer and then to admix and homogenize the active ingredients.

Usually, the melt temperature is in the range of 70°C to 250°C, preferably 80°C to 180°C, most preferably 100°C to 140°C.

30 The active ingredients can be employed as such or as a solution or dispersion in a suitable solvent such as alcohols, aliphatic hydrocarbons or esters. Another solvent which can be used is liquid carbon dioxide. The solvent is removed, *e.g.*, evaporated, upon preparation of the melt. Alternatively, solid dispersions of the pharmaceutically active ingredient can also be prepared with a non-volatile solvent for the pharmaceutically active ingredient as previously mentioned.

35 Various additives may be included in the melt, for example flow regulators such as colloidal silica; lubricants, bulking agents (fillers), disintegrants, plasticizers, stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, radical scavengers, or stabilizers against microbial attack.

The melting and/or mixing takes place in an apparatus customary for this purpose.

5 Particularly suitable are extruders or kneaders. Suitable extruders include single screw extruders, intermeshing screw extruders or else multiscrew extruders, preferably twin screw extruders, which can be corotating or counterrotating and, optionally, equipped with kneading disks or other screw elements for mixing or dispersing the melt. It will be appreciated that the working temperatures will also be determined by the kind of extruder or the kind of configuration within the extruder used. Part of the energy needed to melt, mix and dissolve the components in the extruder can be provided by heating elements. However, the friction and shearing of the material in the extruder may also provide a substantial amount of energy to the mixture and aid in the formation of a homogeneous melt of the components.

15 The extrudate exiting from the extruder ranges from pasty to viscous. Before allowing the extrudate to solidify, the extrudate may be directly shaped into virtually any desired shape. Shaping of the extrudate may be conveniently carried out by a calender with two counter-rotating rollers with mutually matching depressions on their surface. A broad range of tablet forms can be attained by using rollers with different forms of depressions. If the rollers do not have depressions on their surface, films can be obtained. Alternatively, the extrudate is moulded into the desired shape by injection-moulding. Alternatively, the extrudate is subjected to profile extrusion and cut into pieces, either before (hot-cut) or after solidification (cold-cut).

25 Additionally, foams can be formed if the extrudate contains a propellant such as a gas, *e.g.*, carbon dioxide, or a volatile compound, *e.g.*, a low molecular-weight hydrocarbon, or a compound that is thermally decomposable to a gas. The propellant is dissolved in the extrudate under the relatively high pressure conditions within the extruder and, when the extrudate emerges from the extruder die, the pressure is suddenly released. Thus the solvability of the propellant is decreased and/or the propellant vaporises so that a foam is formed.

30 Optionally, the resulting solid solution product is milled or ground to granules. The granules may then be filled into capsules or may be compacted. Compacting means a process whereby a powder mass comprising the granules is densified under high pressure in order to obtain a compact with low porosity, *e.g.*, a tablet. Compression of the powder mass is usually done in a tablet press, more specifically in a steel die between two moving punches.

35 Preferentially, the solid dosage form contains at least one additive selected from flow regulators, disintegrants, bulking agents and lubricants.

At least one additive selected from flow regulators, disintegrants, bulking agents

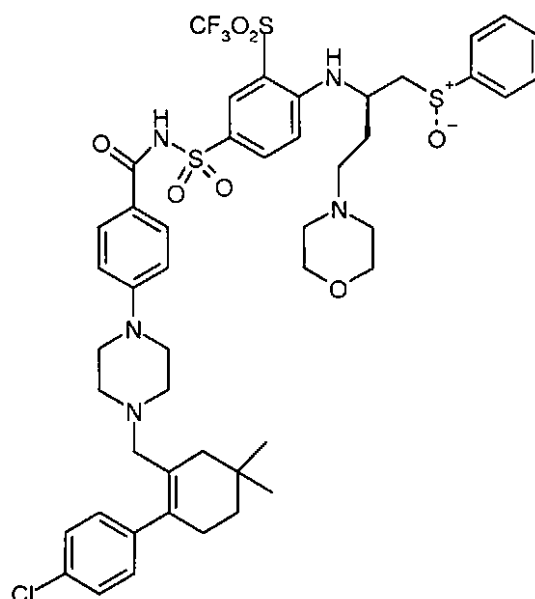
5 (fillers) and lubricants is preferably used in compacting the granules. Disintegrants promote a rapid disintegration of the compact in the stomach and keep the liberated granules separate from one another. Suitable disintegrants are crosslinked polymers such as crosslinked polyvinyl pyrrolidone and crosslinked sodium carboxymethyl cellulose. Suitable bulking agents (also referred to as "fillers") are selected from mannitol, lactose, calcium hydrogen
10 phosphate, microcrystalline cellulose (Avicel®), magnesium oxide, potato or corn starch, isomalt, polyvinyl alcohol.

Suitable flow regulators are selected from highly dispersed silica (Aerosil®) (also referred to herein as colloidal silicone dioxide), and animal or vegetable fats or waxes.

15 A lubricant is preferably used in compacting the granules. Suitable lubricants are selected from polyethylene glycol (*e.g.*, having a molecular weight of from 1000 to 6000), magnesium and calcium stearates, sodium stearyl fumarate, talc, and the like.

Various other additives may be used, for example dyes such as azo dyes, organic or inorganic pigments such as aluminium oxide or titanium dioxide, or dyes of natural origin; stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, radical scavengers, or stabilizers against
20 microbial attack. Such additives are known to those skilled in the art, and non-limiting examples of, *e.g.*, antioxidants comprise Vitamin E or derivatives thereof (*e.g.*, Vitamin E-TPGS), butylhydroxytoluene (BTH), cysteine and ascorbic acid or derivatives thereof.

As previously mentioned the ABT-263 molecule is sensitive to thermal and/or oxidative degradation, giving rise to several degradation products, the exact structure of
25 which has not been completely elucidated. It is believed that the major degradation products are sulfoxides formed by oxidation of the sulfanyl group of ABT-263. The tentative formula of the sulfoxide degradation product is shown below. It is apparent to the skilled person that the sulphur atom constitutes an asymmetry centre, giving rise to various diastereomeric forms, all of which should be included in the term "sulfoxide degradation products".



5

According to one embodiment, the dosage form comprises less than 1.5% by weight of sulfoxide decomposition products of the active ingredient, more preferably less than 1.2% and most preferably less than 0.9% by weight of sulfoxide decomposition products of the active ingredient, relative to the weight of the active ingredient.

10

Accordingly, a further aspect of the invention relates to a method of preparing a solid dosage form according to the invention, wherein a) a homogeneous melt of the pharmaceutically active ingredient, a salt, hydrate or solvate thereof, of the at least one pharmaceutically acceptable polymer and of the at least one solubilizer is prepared, and b) the melt is allowed to solidify to obtain a solid dispersion product.

15

According to a one embodiment, the method additionally comprises grinding said solid dispersion product and compressing said solid dispersion product into a tablet.

20

Dosage forms according to the invention may be provided as dosage forms consisting of several layers, for example laminated or multilayer tablets. They can be in open or closed form. "Closed dosage forms" are those in which one layer is completely surrounded by at least one other layer. Multilayer forms have the advantage that two active ingredients which are incompatible with one another can be processed, or that the release characteristics of the active ingredient(s) can be controlled. For example, it is possible to provide an initial dose by including an active ingredient in one of the outer layers, and a maintenance dose by including the active ingredient in the inner layer(s). Multilayer tablet types may be produced by compressing two or more layers of granules. Alternatively, multilayer dosage forms may be produced by a process known as "coextrusion". In essence, the process comprises the

25

5 preparation of at least two different melt compositions as explained above, and passing these molten compositions into a joint coextrusion die. The shape of the coextrusion die depends on the required drug form. For example, dies with a plain die gap, called slot dies, and dies with an annular slit are suitable.

10 In order to facilitate the intake of such a dosage form by a mammal, it is advantageous to give the dosage form an appropriate shape. Large tablets that can be swallowed comfortably are therefore preferably elongated rather than round in shape.

A film coat on the tablet further contributes to the ease with which it can be swallowed. A film coat also improves taste and provides an elegant appearance. If desired, the film coat may be an enteric coat. The film coat usually includes a polymeric film-forming material such as hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, and acrylate or methacrylate copolymers. Besides a film-forming polymer, the film coat may further comprise a plasticizer, *e.g.*, polyethylene glycol, a surfactant, *e.g.*, a Tween® type, and optionally a pigment, *e.g.*, titanium dioxide or iron oxides. The film-coating may also comprise talc as anti-adhesive. The film coat usually accounts for less than about 5% by weight of the dosage form.

According to a further embodiment of the method of preparing a solid dosage form, the method additionally comprises grinding said solid dispersion product and filling said solid dispersion product into a capsule shell.

25 Suitable materials for capsule shells are known in the art, and comprise for example gelatin, gums such as carrageenan or gellan, and cellulose or cellulose derivatives such as hydroxypropylmethylcellulose.

According to one aspect of the invention the dosage form is used for treating a disease during which is overexpressed one or more of antiapoptotic Bcl-2 protein, antiapoptotic Bcl-X_L protein and antiapoptotic Bcl-w protein.

30 According to another aspect of the invention the dosage form is used in a method for treating diseases of abnormal cell growth and/or dysregulated apoptosis, particularly proliferative disorders, comprising administering the dosage form to a subject in need thereof, and/or is used for manufacturing of a medicament for treating diseases of abnormal cell growth and/or dysregulated apoptosis, particularly proliferative disorders, wherein the treatment comprises administering the dosage form to a subject in need thereof.

Accordingly, the dosage forms of the invention are useful for treating proliferative disorders, especially tumors or cancers. The proliferative disorder may be selected from the

5 group consisting of mesothelioma, bladder cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, ovarian cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, bone cancer, cervical cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal and duodenal) cancer, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, esophageal cancer, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, testicular cancer, hepatocellular cancer (hepatic and biliary duct), primary or secondary central nervous system tumor, primary or secondary brain tumor, Hodgkin's disease, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic lymphoma, lymphoblastic leukemia, follicular lymphoma, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, melanoma, multiple myeloma, oral cancer, ovarian cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer, cancer of the kidney and ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system, primary central nervous system lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, spinal axis tumors, brains stem glioma, pituitary adenoma, adrenocortical cancer, gall bladder cancer, cancer of the spleen, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, and combinations thereof.

The exact dose and frequency of administration depends on the particular condition being treated, the age, weight and general physical condition of the particular patient as well as other medication the individual may be taking, as is well known to those skilled in the art.

The pharmaceutical dosage form of the present invention may be administered together with additional pharmaceutically active ingredients or comprise additional pharmaceutically active ingredients. Said additional pharmaceutically active ingredients may be compounds which are known to be useful for the treatment of proliferative disorders, either alone or in combination with other compounds.

Combination therapies illustratively include administration of a composition of the present invention concomitantly with one or more of bortezomib, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, dexamethasone, docetaxel, doxorubicin, etoposide, fludarabine, irinotecan, paclitaxel, rapamycin, rituximab, vincristine and the like, for example with a polytherapy such as CHOP (cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone), RCVP (rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone), R-CHOP

5 (rituximab + CHOP) or DA-EPOCH-R (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and rituximab).

A composition of the invention can be administered in combination therapy with one or more therapeutic agents that include, but are not limited to, alkylating agents, angiogenesis inhibitors, antibodies, antimetabolites, antimitotics, antiproliferatives, antivirals, aurora
10 kinase inhibitors, other apoptosis promoters (for example, Bcl-xL, Bcl-w and Bfl-1 inhibitors), activators of a death receptor pathway, Bcr-Abl kinase inhibitors, BiTE (bi-specific T-cell engager) antibodies, antibody-drug conjugates, biological response modifiers, cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors, cell cycle inhibitors, cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, dual variable domain binding proteins (DVDs), human epidermal growth factor
15 receptor 2 (ErbB2 or HER/2neu) receptor inhibitors, growth factor inhibitors, heat shock protein (HSP)-90 inhibitors, histone deacetylase (HDAC) inhibitors, hormonal therapies, immunologicals, inhibitors of apoptosis proteins (IAPs), intercalating antibiotics, kinase inhibitors, kinesin inhibitors, JAK2 inhibitors, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, microRNAs, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK)
20 inhibitors, multivalent binding proteins, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), poly-ADP (adenosine diphosphate)-ribose polymerase (PARP) inhibitors, platinum chemotherapeutics, polo-like kinase (Plk) inhibitors, phosphoinositide-3 kinase (PI3K) inhibitors, proteasome inhibitors, purine analogs, pyrimidine analogs, receptor tyrosine kinase inhibitors, retinoids, deltooids, plant alkaloids, small inhibitory ribonucleic acids
25 (siRNAs), topoisomerase inhibitors, ubiquitin ligase inhibitors, and the like.

BiTE antibodies are bi-specific antibodies that direct T-cells to attack cancer cells by simultaneously binding the two cells. The T-cell then attacks the target cancer cell. Examples of BiTE antibodies include, but are not limited to, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) and the like. Without being limited by theory, one
30 of the mechanisms by which T-cells elicit apoptosis of the target cancer cell is by exocytosis of cytolytic granule components, which include perforin and granzyme B. In this regard, Bcl-2 has been shown to attenuate the induction of apoptosis by both perforin and granzyme B. These data suggest that inhibition of Bcl-2 could enhance the cytotoxic effects elicited by T-cells when targeted to cancer cells (Sutton *et al.* (1997) J. Immunol. 158:5783–5790).

35 siRNAs are molecules having endogenous RNA bases or chemically modified nucleotides. The modifications do not abolish cellular activity, but rather impart increased stability and/or increased cellular potency. Examples of chemical modifications include

5 phosphorothioate groups, 2'-deoxynucleotide, 2'-OCH₃-containing ribonucleotides, 2'-F-ribonucleotides, 2'-methoxyethyl ribonucleotides, combinations thereof and the like. The siRNA can have varying lengths (*e.g.*, 10–200 bps) and structures (*e.g.*, hairpins, single/double strands, bulges, nicks/gaps, mismatches) and are processed in cells to provide active gene silencing. A double-stranded siRNA (dsRNA) can have the same number of
 10 nucleotides on each strand (blunt ends) or asymmetric ends (overhangs). The overhang of 1–2 nucleotides can be present on the sense and/or the antisense strand, as well as present on the 5'- and/ or the 3'-ends of a given strand. For example, siRNAs targeting Mcl-1 have been shown to enhance the activity of ABT-263 or ABT-737 in various tumor cell lines (Tse *et al.* (2008) Cancer Res. 68:3421–3428 and references therein).

15 Multivalent binding proteins are binding proteins comprising two or more antigen binding sites. Multivalent binding proteins are engineered to have the three or more antigen binding sites and are generally not naturally occurring antibodies. The term “multispecific binding protein” means a binding protein capable of binding two or more related or unrelated targets. Dual variable domain (DVD) binding proteins are tetravalent or multivalent binding
 20 proteins binding proteins comprising two or more antigen binding sites. Such DVDs may be monospecific (*i.e.*, capable of binding one antigen) or multispecific (*i.e.*, capable of binding two or more antigens). DVD binding proteins comprising two heavy-chain DVD polypeptides and two light-chain DVD polypeptides are referred to as DVD Ig's. Each half of a DVD Ig comprises a heavy-chain DVD polypeptide, a light-chain DVD polypeptide, and
 25 two antigen binding sites. Each binding site comprises a heavy -chain variable domain and a light-chain variable domain with a total of 6 CDRs involved in antigen binding per antigen binding site.

Alkylating agents include altretamine, AMD-473, AP-5280, apaziquone, bendamustine, brostallicin, busulfan, carboquone, carmustine (BCNU), chlorambucil,
 30 Cloretazine™ (laromustine, VNP 40101M), cyclophosphamide, dacarbazine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, lomustine (CCNU), mafosfamide, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustine, nitrogen mustard N-oxide, ranimustine, temozolomide, thiotepa, treosulfan, trofosfamide and the like.

Angiogenesis inhibitors include epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors,
 35 endothelial-specific receptor tyrosine kinase (Tie-2) inhibitors, insulin growth factor-2 receptor (IGFR-2) inhibitors, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) inhibitors, matrix

5 metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors, thrombospondin analogs, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase (VEGFR) inhibitors and the like.

Antimetabolites include Alimta™ (pemetrexed disodium, LY231514, MTA), 5-azacitidine, Xeloda™ (capecitabine), carmofur, Leustat™ (cladribine), clofarabine, 10 cytarabine, cytarabine ocfosfate, cytosine arabinoside, decitabine, deferoxamine, doxifluridine, eflornithine, EICAR (5-ethynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide), enocitabine, ethenylcytidine, fludarabine, 5-fluorouracil (5-FU) alone or in combination with leucovorin, Gemzar™ (gemcitabine), hydroxyurea, Alkeran™ (melphalan), mercaptopurine, 6-mercaptopurine riboside, methotrexate, mycophenolic acid, nelarabine, 15 nolatrexed, ocfosfate, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, ribavirin, S-1, triapine, trimetrexate, TS-1, tiazofurin, tegafur, vidarabine, UFT and the like.

Antivirals include ritonavir, hydroxychloroquine and the like.

Aurora kinase inhibitors include ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, aurora A-specific kinase inhibitors, aurora B-specific kinase inhibitors, pan-aurora kinase inhibitors 20 and the like.

Bcl-2 family protein inhibitors other than ABT-263 include AT-101 ((-)-gossypol), Genasense™ Bcl-2-targeting antisense oligonucleotide (G3139 or oblimersen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-chloro(1,1'-biphenyl)-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimethylamino)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-nitrobenzenesulfonamide) (ABT- 25 737), GX-070 (obatoclax) and the like.

Bcr-Abl kinase inhibitors include dasatinib (BMS-354825), Gleevec™ (imatinib) and the like.

CDK inhibitors include AZD-5438, BMI-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202 or 30 R-roscovitine), ZK-304709 and the like.

COX-2 inhibitors include ABT-963, Arcoxia™ (etoricoxib), Bextra™ (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx™ (deracoxib), JTE-522, 4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S- 35 2474, T-614, Vioxx™ (rofecoxib) and the like.

EGFR inhibitors include ABX-EGF, anti-EGFR immunoliposomes, EGF-vaccine,

5 EMD-7200, Erbitux™ (cetuximab), HR3, IgA antibodies, Iressa™ (gefitinib), Tarceva™ (erlotinib or OSI-774), TP-38, EGFR fusion protein, Tykerb™ (lapatinib) and the like.

ErbB2 receptor inhibitors include CP-724714, CI-1033 (canertinib), Herceptin™ (trastuzumab), Tykerb™ (lapatinib), Omnitarg™ (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccine), APC-8024 (HER2
10 vaccine), anti-HER/2neu bispecific antibody, B7.her2IgG3, AS HER2 trifunctional bispecific antibodies, mAB AR-209, mAB 2B-1 and the like.

Histone deacetylase inhibitors include depsipeptide, LAQ-824, MS-275, trapoxin, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), TSA, valproic acid and the like.

HSP-90 inhibitors include 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG,
15 geldanamycin, IPI-504, KOS-953, Mycograb™ (human recombinant antibody to HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24Fc1, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 and the like.

Inhibitors of apoptosis proteins include HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 and the like.

20 Antibody-drug conjugates include anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 and the like.

Activators of death receptor pathway include TRAIL and antibodies or other agents that target TRAIL or death receptors (*e.g.*, DR4 and DR5) such as apomab, conatumumab,
25 ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab and the like.

Kinesin inhibitors include Eg5 inhibitors such as AZD-4877 and ARRY-520, CENPE inhibitors such as GSK-923295A, and the like.

JAK2 inhibitors include CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 and the like.

30 MEK inhibitors include ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 and the like.

mTOR inhibitors include AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus, ATP-competitive TORC1/TORC2 inhibitors, including PI-103, PP242, PP30 and Torin 1, and the like.

35 Non-steroidal anti-inflammatory drugs include Amigesic™ (salsalate), Dolobid™ (diflunisal), Motrin™ (ibuprofen), Orudis™ (ketoprofen), Relafen™ (nabumetone), Feldene™ (piroxicam), ibuprofen cream, Aleve™ and Naprosyn™ (naproxen), Voltaren™

5 (diclofenac), Indocin™ (indomethacin), Clinoril™ (sulindac), Tolectin™ (tolmetin), Lodine™ (etodolac), Toradol™ (ketorolac), Daypro™ (oxaprozin) and the like.

PDGFR inhibitors include CP-673451, CP-868596 and the like.

Platinum chemotherapeutics include cisplatin, Eloxatin™ (oxaliplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Paraplatin™ (carboplatin), picoplatin, satraplatin and the like.

10 Polo-like kinase inhibitors include BI-2536 and the like.

Phosphoinositide-3 kinase inhibitors include wortmannin, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 and the like.

Thrombospondin analogs include ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 and the like.

15 VEGFR inhibitors include Avastin™ (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme™ (a ribozyme that inhibits angiogenesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) and Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (pegaptanib), Nexavar™ (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 or ZK-222584), Sutent™ (sunitinib or SU-11248), VEGF trap, 20 Zactima™ (vandetanib or ZD-6474) and the like.

Antibiotics include intercalating antibiotics such as aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, Adriamycin™ (doxorubicin), Blenoxane™ (bleomycin), daunorubicin, Caelyx™ and Myocet™ (liposomal doxorubicin), elsamitrucin, epirubicin, glarubicin, idarubicin, mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, 25 rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, Valstar™ (valrubicin), zinostatin and the like.

Topoisomerase inhibitors include aclarubicin, 9-aminocamptothecin, amonafide, amsacrine, becatecarin, belotecan, BN-80915, Camptosar™ (irinotecan hydrochloride), camptothecin, Cardioxane™ (dexrazoxane), diflomotecan, edotecarin, Ellence™ and Pharmorubicin™ (epirubicin), etoposide, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, 30 lurtotecan, mitoxantrone, orathecin, pirarubicin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafluposide, topotecan and the like.

Antibodies include Avastin™ (bevacizumab), CD40-specific antibodies, chTNT-1/B, denosumab, Erbitux™ (cetuximab), Humax-CD4™ (zanolimumab), IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, Panorex™ (edrecolomab), Rencarex™ (WX G250), Rituxan™ 35 (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, CD20 antibodies types I and II and the like.

Hormonal therapies include Arimidex™ (anastrozole), Aromasin™ (exemestane), arzoxifene, Casodex™ (bicalutamide), Cetrotide™ (cetrorelix), degarelix, deslorelin,

5 Desopan™ (trilostane), dexamethasone, Drogenil™ (flutamide), Evista™ (raloxifene), Afema™ (fadrozole), Fareston™ (toremifene), Faslodex™ (fulvestrant), Femara™ (letrozole), formestane, glucocorticoids, Hectorol™ (doxercalciferol), Renagel™ (sevelamer carbonate), lasofoxifene, leuprolide acetate, Megace™ (megestrol), Mifeprex™ (mifepristone), Nilandron™ (nilutamide), tamoxifen including Nolvadex™ (tamoxifen citrate), Plenaxis™ (abarelix), prednisone, Propecia™ (finasteride), rilostane, Suprefact™ (buserelin), luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) including Trelstar™ (triptorelin), histrelin including Vantas™ (histrelin implant), Modrastane™ (trilostane), Zoladex™ (goserelin) and the like.

15 Deltoids and retinoids include seocalcitol (EB1089 or CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinide, Panretin™ (alitretinoin), tretinoin including Atragen™ (liposomal tretinoin), Targretin™ (bexarotene), LGD-1550 and the like.

PARP inhibitors include ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 and the like.

Plant alkaloids include vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine and the like.

20 Proteasome inhibitors include Velcade™ (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 and the like.

Examples of immunologicals include interferons and other immune-enhancing agents. Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, Actimmune™ (interferon gamma-1b), interferon gamma-n1, combinations thereof and the like. Other agents include Alfaferone (IFN- α), BAM-002 (oxidized glutathione), Beromun™ (tasoncermin), Bexxar™ (tositumomab), Campath™ (alemtuzumab), CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4), dacarbazine, denileukin, epratuzumab, Granocyte™ (lenograstim), lentinan, leukocyte alpha interferon, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), melanoma vaccine, mitumomab, molgramostim, Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicin), Neupogen™ (filgrastim), OncoVAC-CL, Ovarex™ (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge™ (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofiran, teccleukin, Theracys™ (BCG or Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin™ (immunotherapeutic, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama or SSM), WF-10 (tetrachlorodecaoxide or TCDO), Proleukin™ (aldesleukin), Zadaxin™ (thymalfasin), Zenapax™ (daclizumab), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetan) and the like.

Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living

5 organisms or biological responses, such as survival, growth or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity, and include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex and the like.

Pyrimidine analogs include cytarabine (cytosine arabinoside, ara C or arabinoside C), doxifluridine, Fludara™ (fludarabine), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridine, Gemzar™
10 (gemcitabine), Tomudex™ (raltitrexed), triacetyluridine, Troxatyl™ (troxacitabine) and the like.

Purine analogs include Lanvis™ (thioguanine), Purinethol™ (mercaptopurine) and the like.

Antimitotic agents include batubulin, epothilone D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxy-phenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide, ixabepilone (BMS-247550),
15 paclitaxel, Taxotere™ (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 or XRP-9881), patupilone, vinflunine, ZK-EPO (synthetic epothilone) and the like.

Ubiquitin ligase inhibitors include MDM2 inhibitors such as nutlins, NEDD8 inhibitors such as MLN4924, and the like.

20 Compositions of this invention can also be used as radiosensitizers that enhance the efficacy of radiotherapy. Examples of radiotherapy include, but are not limited to, external beam radiotherapy (XBRT), teletherapy, brachytherapy, sealed-source radiotherapy, unsealed-source radiotherapy and the like.

Additionally or alternatively, a composition of the present invention can be
25 administered in combination therapy with one or more antitumor or chemotherapeutic agents selected from Abraxane™ (ABI-007), ABT-100 (farnesyl transferase inhibitor), Advexin™ (Ad5CMV-p53 vaccine or contusogene ladenovec), Altacor™ or Mevacor™ (lovastatin), Ampligen™ (poly(I)-poly(C12U), a synthetic RNA), Aptosyn™ (exisulind), Aredia™ (pamidronic acid), arglabin, L-asparaginase, atamestane (1-methyl-3,17-dione-androsta-1,4-
30 diene), Avage™ (tazarotene), AVE-8062 (combretastatin derivative), BEC2 (mitumomab), cachectin or cachexin (tumor necrosis factor), Canvaxin™ (melanoma vaccine), CeaVac™ (cancer vaccine), Celeuk™ (celmoleukin), histamine including Ceplene™ (histamine dihydrochloride), Cervarix™ (AS04 adjuvant-adsorbed human papilloma virus (HPV) vaccine), CHOP (Cytosan™ (cyclophosphamide) + Adriamycin™ (doxorubicin) +
35 Oncovin™ (vincristine) + prednisone), combretastatin A4P, Cypat™ (cyproterone), DAB(389)EGF (catalytic and translocation domains of diphtheria toxin fused via a His-Ala linker to human epidermal growth factor), dacarbazine, dactinomycin, Dimericine™ (T4N5

5 liposome lotion), 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), discodermolide, DX-8951f (exatecan mesylate), eniluracil (ethynyluracil), squalamine including Evizon™ (squalamine lactate), enzastaurin, EPO-906 (epothilone B), Gardasil™ (quadrivalent human papilloma virus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine), Gastrimmune™, Genasense™ (oblimersen), GMK (ganglioside conjugate vaccine), GVAX™ (prostate cancer vaccine),
 10 halofuginone, histerelin, hydroxycarbamide, ibandronic acid, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon- α , interferon- γ , Junovan™ and Mepact™ (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-methylenetetrahydrofolate, miltefosine (hexadecylphosphocholine), Neovastat™ (AE-941), Neutrexin™ (trimetrexate glucuronate), Nipent™ (pentostatin), Onconase™ (ranpirnase, a ribonuclease enzyme),
 15 Oncophage™ (vitespen, melanoma vaccine treatment), OncoVAX™ (IL-2 vaccine), Orathecin™ (rubitecan), Osidem™ (antibody-based cell drug), Ovarex™ MAb (murine monoclonal antibody), paclitaxel albumin-stabilized nanoparticle, paclitaxel, Pandimex™ (aglycone saponins from ginseng comprising 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) and 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac™-VF (investigational cancer vaccine),
 20 pegaspargase, peginterferon alfa (PEG interferon A), phenoxodiol, procarbazine, rebimastat, Removab™ (catumaxomab), Revlimid™ (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), Somatuline™ LA (lanreotide), Soriatane™ (acitretin), staurosporine (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin™ (bexarotene), Taxoprexin™ (docosahexaenoic acid (DHA) + paclitaxel), Telcyta™ (canfosfamide, TLK-286), Temodar™ (temozolomide), tesmilifene, tetrandrine, thalidomide, Theratope™ (STn-KLH vaccine), Thymitaq™ (nolatrexed dihydrochloride), TNFerade™ (adenovector: DNA carrier containing the gene for tumor necrosis factor- α), Tracleer™ or Zavesca™ (bosentan), TransMID-107R™ (KSB-311, diphtheria toxins), tretinoin (retin-A), Trisenox™ (arsenic trioxide), Ukrain™ (derivative of alkaloids from the greater celandine plant), Virulizin™, Vitaxin™ (anti- $\alpha\text{v}\beta 3$ antibody),
 25 Xeytrin™ (motexafin gadolinium), Xinlay™ (atrasentan), Xyotax™ (paclitaxel poliglumex), Yondelis™ (trabectedin), ZD-6126 (N-acetylcolchicol-O-phosphate), Zinecard™ (dexrazoxane), zoledronic acid, zorubicin and the like.

EXAMPLES

The following examples will serve to further illustrate the invention without limiting
 35 it.

5 Example 1: Preparation and characterization of solid dispersion products

Formulations of various compositions were produced as shown in Table 1 below. ABT-263 was mixed in a blender with a pre-granulated mixture of Copovidone (copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate) and the solubilizer(s). Where indicated, 1% of colloidal silicon dioxide was added to improve flow properties. The powdery mixture was
 10 extruded in a Leistritz micro 18 GMP-extruder at an extrusion temperature as shown in Table 1.

Absolute bioavailability compares the bioavailability (estimated as the area under the curve, or AUC) of the active drug in systemic circulation following oral administration with the bioavailability of the same drug following intravenous administration. In Table 1 the
 15 bioavailability F was determined after administering an ABT-263 dose of 50 mg to fed dogs.

Table 1

Formulation	1	2	3	4	5	6	7	8
ABT-263	10% 2HCl	10.7% 2HCl	10.7% 2HCl	10.7% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl
Copovidone (%)	80	72.3	72.3	72.3	80	79	80	79
PS-20 (%)	10	10		5				
Span 20 (%)					5	5		
Vitamin E-TPGS (%)			10	2			5	5
SDS (%)		6	6	6				
PG (%)				3	5	5	5	5
Coll. Silicone Dioxide (%)		1	1	1		1		1
Extrusion Temp. (°C)	140	140	140	140	140	140	130	130
Sum of degradation products (%)	1.83	1.11	1.22	1.05	2.78	1.07	1.68	0.93
Sum of sulfoxides (%)	N/D	0.77	0.71	0.69	N/D	N/D	N/D	N/D
F (%)	27.5	32.6	25.9	27.0	31.7	N/D	26.7	N/D
F (%) for comparative lipid solution in same study *	22.4	31.5	29.2	29.2	22.4	N/D	22.4	N/D
relative F (%) **	122.8	103.5	88.7	92.5	141.5		119.2	

5

Table 1 (continued)

Formulation	9	10	11	12	13	14	15
ABT-263	10.7% 2HCl	10.7% 2HCl	10.7% 2HCl	10% Na	10 % f.b.	10 % f.b.	10.7% 2HCl
Copovidone (%)	78.3	78.3	72.3	79	79	79	72.3
PS-20 (%)				10			
Span 20 (%)							10
Vitamin E-TPGS (%)	5	5	5		10	10	
SDS (%)			5				6
PG (%)	5	5	5				
Coll. Silicone Dioxide (%)	1	1	1	1	1	1	1
Extrusion Temp. (°C)	130	135	140	130	125	130	130
Sum of degradation products (%)	0.66	0.83	1.23	0.73	0.80	0.41	1.27
Sum of sulfoxides (%)	0.37	0.42	0.72	0.29	0.43	0.30	0.62
F (%)	N/D	29.6	N/D	32.1	33.7	N/D	N/D
F (%) for comparative lipid solution in same study *	N/D	N/D	N/D	31.5	N/D	N/D	N/D
relative F (%) **				101.9			

Abbreviations used: “2HCl”, dihydrochloride salt of ABT-263; “Na”, sodium salt of ABT-263; “f.b.”, free base of ABT-263; “PS-2”, Polysorbate 20; “SDS”, sodium lauryl sulfate; “Vitamin E-TPGS”, alpha tocopheryl polyethylene glycol succinate; “PG”, propylene glycol; N/D, not determined

- 10
- *

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

calculated by taking the bioavailability F for the comparative lipid solution as 100%

Example 2: Bioavailability evaluation

a) Protocol for the oral bioavailability studies

15

For bioavailability evaluation, extrudates as described in Example 1 were milled and filled into capsules. Each capsule contained 50 mg ABT-263.

20

The dose response and food effect for two formulations were evaluated in beagle dogs (both genders, approximate weight: 10 kg). Groups of 5 dogs each received a 50 mg (1 capsule/dog), 100 mg (2 capsules/dog) or 200 mg (4 capsules/dog) mg oral dose of ABT-263 under both fasting and fed conditions. The dose was followed by approximately 10 milliliters

25

of water. For all studies, beagle dogs were fasted overnight prior to dosing, but were permitted water ad libitum. Food was returned to the dogs ~30 minutes prior to dosing (fed conditions) or 4 hours after dosing (fasting conditions). A washout/recovery period of one week separated the two dosing periods. Blood samples were obtained from each animal prior to dosing and at convenient time points chosen among 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 24, 36 and 48 hours after drug administration. The plasma was separated from the red cells by centrifugation and frozen (−30°C) until analysis. Concentrations of ABT-263 were

5 determined by reverse phase HPLC-MS/MS following liquid-liquid extraction of the plasma samples. The area under the curve (AUC) was calculated by the trapezoidal method over the time course of the study. Each dosage form was evaluated in a group containing 5 dogs; the values reported are averages for each group of dogs.

b) Influence of dosage and application to fasted or fed dogs

10 Formulations 6 or 8 of ABT 263 as defined in Table 1 were administered to fasted or fed dogs in dosages corresponding to the amounts of ABT-263 as indicated in Fig. 1 and Fig. 2. Subsequently, the plasma concentrations of ABT-263 were determined from blood samples taken at the indicated time points. In Fig. 1 and Fig. 2 open and closed symbols represent fed or fasted dogs, respectively. Squares, triangles and circles represent a dose of
15 50 mg, 100 mg, or 200 mg ABT-263, respectively.

For both formulations plasma concentrations of ABT-263 were higher when administered to fed dogs. This effect was more prominent at higher dosages of 100 mg and 200 mg. In fed dogs a dose linearity could be observed. AUC values of Formulation 6 in fasted dogs were 40–60% lower than in fed dogs. When Formulation 8 was administered
20 AUC values were approximately 30% lower in fasted dogs.

c) Comparison of a free base formulation vs. an HCl-salt formulation

Fed dogs received orally one of the following two formulations as one capsule containing Formulation 13 or Formulation 10 as indicated in Table 1, equivalent to an amount of 50 mg ABT-263.

25 The plasma concentrations of ABT-263 were determined from blood samples taken at the time points as indicated in Fig. 3, which shows the mean plasma concentration of five dogs treated with Formulation 13 or Formulation 10, respectively.

The bioavailability data obtained from this experiment are summarized in Table 2 below (shown as mean value of 6 animals; standard deviation in brackets).

5

Table 2

Formulation	C _{max}	C _{max} /D	T _{max}	AUC	AUC/D	F
13	10.4 (2.1)	2.03	3.2 (0.5)	78.7 (15.7)	15.3	33.7 (5.5)
10	8.6 (0.7)	1.74	3.6 (0.6)	67.6 (7.9)	13.4	29.6 (3.4)

C_{max}: maximum concentration of ABT-263 in plasma (unit: µg/ml)
C_{max}/D: maximum concentration per dose (unit: µg/ml per mg/kg)
T_{max}: time to maximum plasma concentration (unit: h)
AUC: area under the plasma concentration curve (unit: µg•hr/ml)
10 AUC/D: area under curve per dose (unit: µg•hr/ml per mg/kg)
F: average bioavailability (unit: %)

Example 3: Storage stability

For selected formulations (6 and 8 according to Table 1) the storage stability was determined. The formulations were kept in closed containers at ambient conditions
15 (approximately 19°C to 25°C at RH of 60% or less). The ABT-263 content and the content of degradation products of the active ingredient including sulfoxides was determined at the beginning of the storage period (initial value) and after 4 months by separation via HPLC (or UPLC) and detection with a UV/VIS detector. The results are shown in Table 3 below.

Table 3

Formulation	6	8
Content (initial)	97.8%	97.0%
degradation products (initial)	1.07%	0.93%
Content (after 4 months)	96.7%	98.9%
degradation products (after 4 months)	1.16%	0.96%

20 The formulations were chemically stable as content and impurity levels remained unchanged upon storage.

Example 4: Determination of sulfoxide formation

The formulations 2, 3, 12, 4, 9, 11, 10, 13 and 14 as defined in Table 1 were assessed for sulfoxide formation in an accelerated stability study, using exposure in an open dish at a
25 relative humidity of 40°C/75%. The sulfoxide content was determined at the beginning of the experiment (less than 0.8% in all cases), after 1 week, 3 weeks and 6 weeks for the formulations referred to in Fig. 4, and at time points chosen among 4 weeks, 5 weeks and 7 weeks for the formulations referred to in Fig. 5.

The data shown in Fig. 4 indicate that lower extrusion temperatures cause lower
30 contents of sulfoxides. Comparatively low levels of sulfoxides were also observed in the formulations referred to in Fig. 5, all of which were extruded at temperatures of 135°C or

5 less. Sulfoxide contents increased most significantly with formulations 2 and 4, both of which contain polysorbate 20. Therefore, the inclusion of polysorbate 20 appears to promote the formation of sulfoxides.

In a second experiment sulfoxide formation was determined in samples, which were kept in closed 1.5 oz HDPE bottles at a relative humidity of 40°C/75 percent. The results are shown in Fig. 6 and Fig. 7.

Example 5: Crystallinity of ABT-263 extrudates

The formulations 9, 2, 13 and 14 as defined in Table 1 were manufactured, using the process parameters as indicated in Table 4 below. The extrudates were evaluated for the presence of crystalline active ingredient by polarisation microscopy.

15

Table 4

Formulation	10	13	14	15
Process parameters:				
Feed rate	0.5 kg/h	1.0 kg/h	1.0 kg/h	0.5 kg/h
Temperature	135°C	125°C	130°C	130°C
Process data:				
Crystallinity	detected	not detected	not detected	not detected

Example 6: Crystallinity of ABT-263 extrudates upon prolonged storage

Various extrudates as indicated in Table 5 were kept at accelerated aging conditions in open dishes or closed bottles. At the indicated time points the presence of crystalline active ingredient was evaluated by polarisation microscopy.

20

Table 5: Physical stability (crystallinity)

Time	0 weeks	1 week	3 weeks	6 weeks	1 month
Storage conditions		open dish 40°C/75% RH			1.5 oz HDPE bottles, closed, 40°C/75% RH
2	detected (++)	detected (++)	detected (++)	detected (++)	detected (++)
3	detected (++)	detected (++)	detected (++)	detected (++)	detected (++)
12	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected
4	not detected	detected (+)	detected (++)	detected (++)	detected (++)
9	detected (+)	not detected	not detected	detected (+)	detected (+)
11	detected (+)	detected (++)	detected (++)	detected (++)	detected (++)
10	detected (+)	detected (+)	detected (+)	detected (+)	detected (+)
13	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected
14	not detected	not detected	not detected	not detected	not detected

(+) few crystals detected

(++) numerous crystals detected

5 Example 7: Manufacture of tablets

Following the procedure of Example 1, an extrudate was obtained from the solid dispersion product ingredients listed in Table 6 below. Extrudates from Example 1 was milled and the powder was blended with the tableting excipients listed in Table 6. A single punch tablet press was used to prepare tablets containing 50 mg of ABT-263.

10

Table 6: Tablet composition

Formulation	16	17	18
Extrudate (ABT-263 free base:Copovidone: Vitamin E-TPGS:Coll.Silicone Dioxide 10:79:10:1)	98%	83%	83%
Croscarmellose Sodium			15%
Mannitol		15%	
Coll. Silicone Dioxide	1.0%	1.0%	1.0%
Sodium stearyl fumarate	1.0%	1.0%	1.0%
Total tablet mass	510.2 mg	602.4 mg	602.4 mg

The tablets were immersed in 0.1N HCl at a temperature of 37°C (to mimic stomach conditions) and stirred by paddle rotation at a speed of 75 rounds per minute (rpm). The amount of released ABT-263 was determined at various time points by HPLC-UV/VIS. The results are shown in Fig. 8.

5 WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical dosage form which comprises a solid dispersion product comprising a pharmaceutically active ingredient, at least one pharmaceutically acceptable polymer, and at least one pharmaceutically acceptable solubilizer, said pharmaceutically active ingredient being N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide, a salt, hydrate or solvate thereof.
2. The dosage form of Claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solubilizer is selected from the group consisting of non-ionic solubilizers, anionic solubilizers and combinations thereof.
3. The dosage form of Claim 2, wherein the pharmaceutically acceptable non-ionic solubilizer is selected from the group consisting of polyol fatty acid esters, polyalkoxylated polyol fatty acid esters, polyalkoxylated fatty alcohol ethers, tocopheryl compounds and mixtures of two or more thereof, and wherein the pharmaceutically acceptable anionic solubilizer is selected from the group consisting of alkyl sulfates, alkylcarboxylates, alkylbenzole sulfates and secondary alkane sulfonates.
4. The dosage form of Claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solubilizer is selected from the group consisting of tocopheryl compounds having a polyalkylene glycol moiety, sorbitan fatty acid esters and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters.
5. The dosage form of Claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solubilizer comprises at least one of alpha tocopheryl polyethylene glycol succinate, sorbitan monolaurate and polyoxyethylene sorbitan monolaurate.
6. The dosage form of Claim 2, comprising at least one pharmaceutically acceptable non-ionic solubilizer and at least one pharmaceutically acceptable anionic solubilizer.
7. The dosage form of Claim 6, wherein the pharmaceutically acceptable non-ionic solubilizer is selected from the group consisting of sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters and alpha tocopheryl polyethylene glycol succinate; and the pharmaceutically acceptable anionic solubilizer is sodium laurylsulfate.

- 5 8. The dosage form of Claim 1, containing a non-volatile solvent for the pharmaceutically active ingredient, said solvent being liquid at ambient temperature.
9. The dosage form of Claim 8, wherein said non-volatile solvent is propylene glycol.
10. The dosage form of Claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable polymer is a homopolymer or copolymer of N-vinyl pyrrolidone.
- 10 11. The dosage form of Claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable polymer is a copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate.
12. The dosage form of Claim 1, wherein said pharmaceutically active ingredient is selected from the group consisting of the free base, the sodium salt and the dihydrochloride salt of N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-
15 ((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-
((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide, and combinations thereof.
13. The dosage form of Claim 1, containing at least one additive selected from flow regulators, disintegrants, bulking agents and lubricants.
- 20 14. The dosage form of Claim 1, wherein the solid dispersion product comprises from about 0.5 to 40% by weight of the pharmaceutically active ingredient, 40 to 97.5% by weight of said at least one pharmaceutically acceptable polymer, 2 to 20% by weight of said at least one solubilizer, and 0 to 15% by weight of additives.
15. The dosage form of Claim 1, comprising less than 1.5% by weight of sulfoxide decomposition products of the active ingredient, relative to the weight of the active ingredient.
25
16. The dosage form of Claim 1, comprising less than 1.2% by weight of sulfoxide decomposition products of the active ingredient, relative to the weight of the active ingredient.
- 30 17. The dosage form of Claim 1, comprising less than 0.9% by weight of sulfoxide decomposition products of the active ingredient, relative to the weight of the active ingredient.
18. The dosage form of Claim 1, wherein the solid dispersion product is a melt-processed, solidified mixture.

- 5 19. A method for treating a proliferative disorder, comprising administering the dosage form of Claim 1 to a subject in need thereof.
20. The method of claim 19, wherein the proliferative disorder is selected from tumors and cancers.
- 10 21. The method of claim 20, wherein the proliferative disorder is selected from the group consisting of mesothelioma, bladder cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, ovarian cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, bone cancer, cervical cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal and duodenal) cancer, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, esophageal cancer, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, testicular cancer, hepatocellular cancer (hepatic and biliary duct), primary or secondary central nervous system tumor, primary or secondary brain tumor, Hodgkin's disease, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic lymphoma, lymphoblastic leukemia, follicular lymphoma, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, melanoma, multiple myeloma, oral cancer, ovarian cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer, cancer of the kidney and ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system, primary central nervous system lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, spinal axis tumors, brains stem glioma, pituitary adenoma, adrenocortical cancer, gall bladder cancer, cancer of the spleen, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, and combinations thereof.
- 20 22. A process for preparing a solid dosage form of Claim 1, comprising:
- 25 (a) preparing a homogeneous melt of the pharmaceutically active ingredient or a salt, hydrate or solvate thereof, the at least one pharmaceutically acceptable polymer and the at least one solubilizer, and
- (b) allowing the melt to solidify to obtain a solid dispersion product.
- 30 23. The process of Claim 22, further comprising grinding said solid dispersion product and
- 35

- 5 compressing said solid dispersion product into a tablet.
24. The process of Claim 22, further comprising grinding said solid dispersion product and filling said solid dispersion product into a capsule shell.

SHEET 1 OF 4

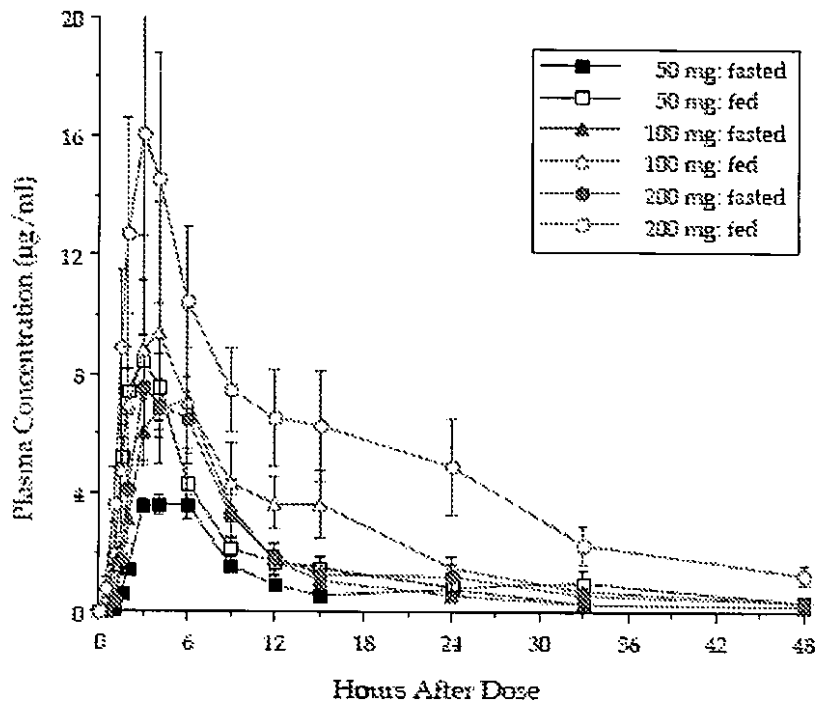


Fig. 1

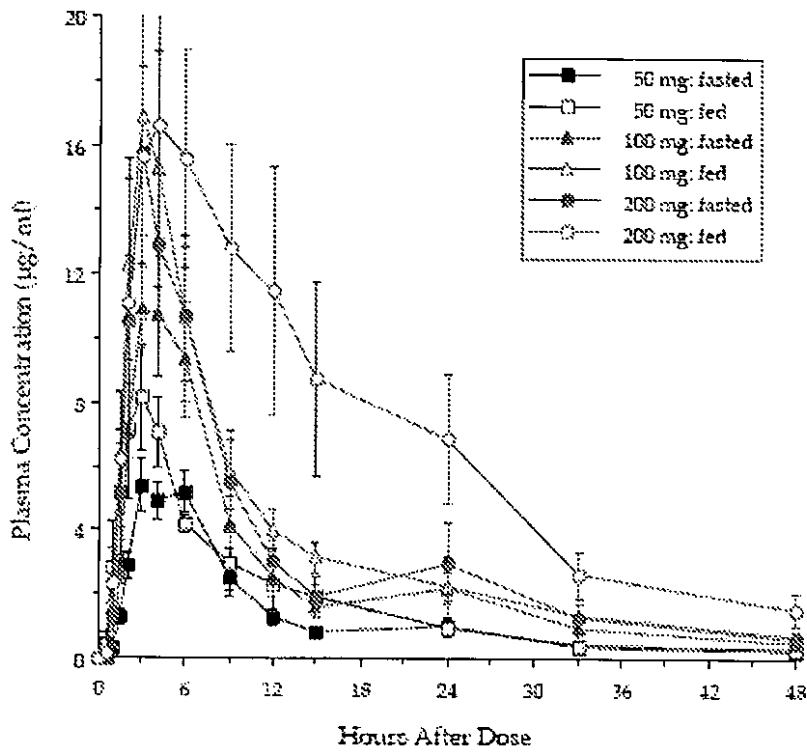


Fig. 2

SHEET 2 OF 4

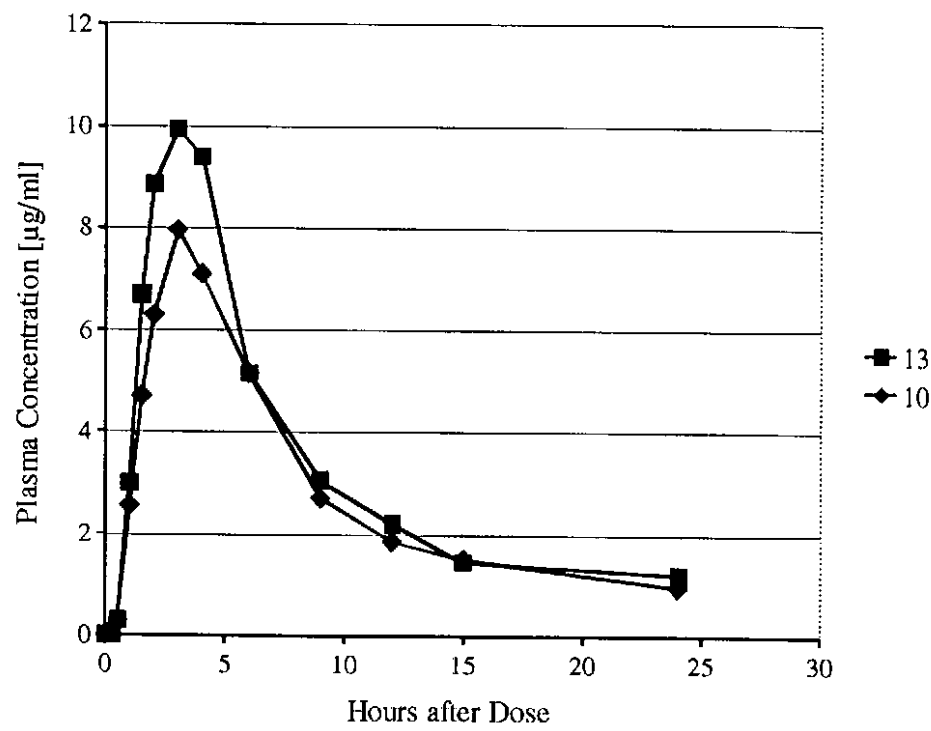


Fig. 3

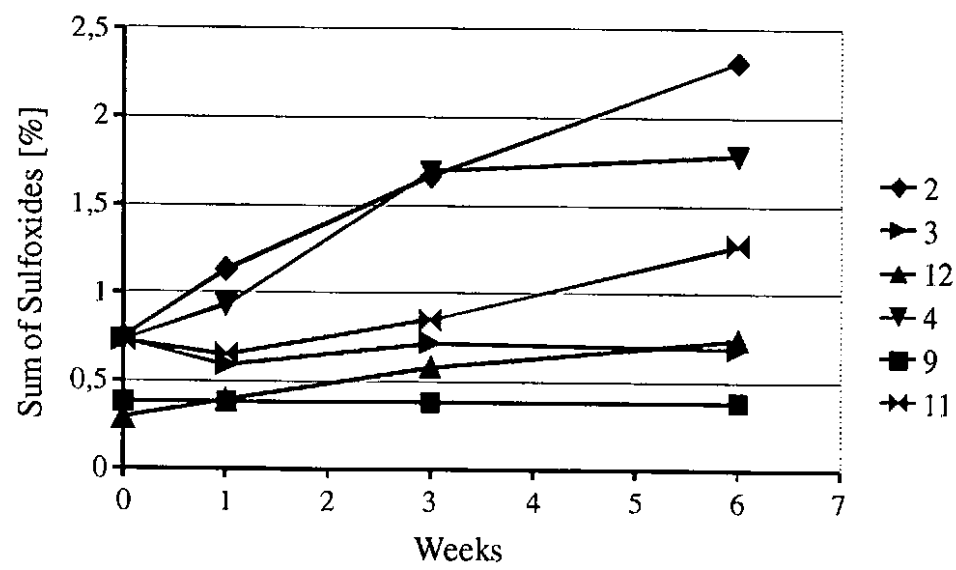


Fig. 4

SHEET 3 OF 4

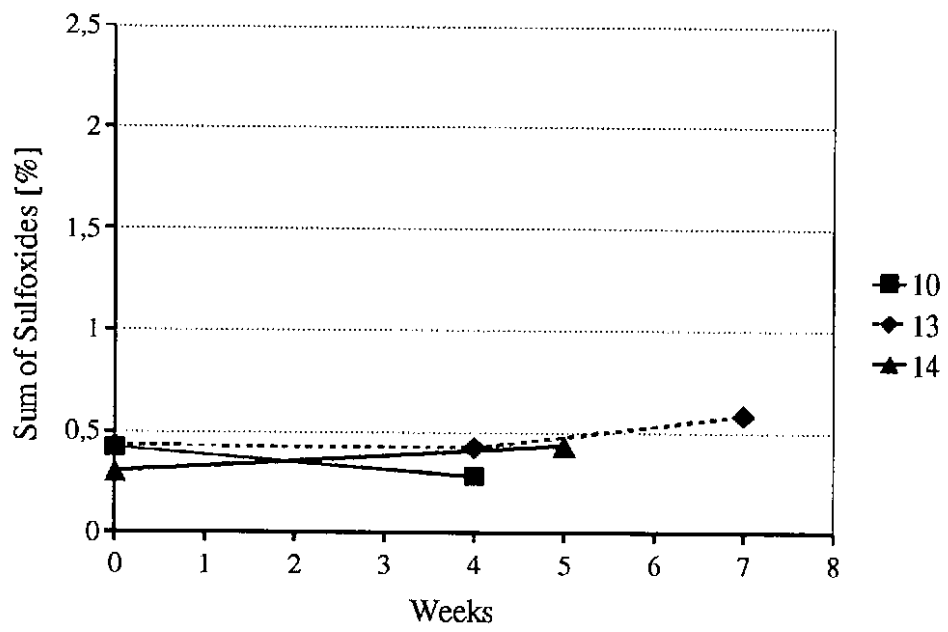


Fig. 5

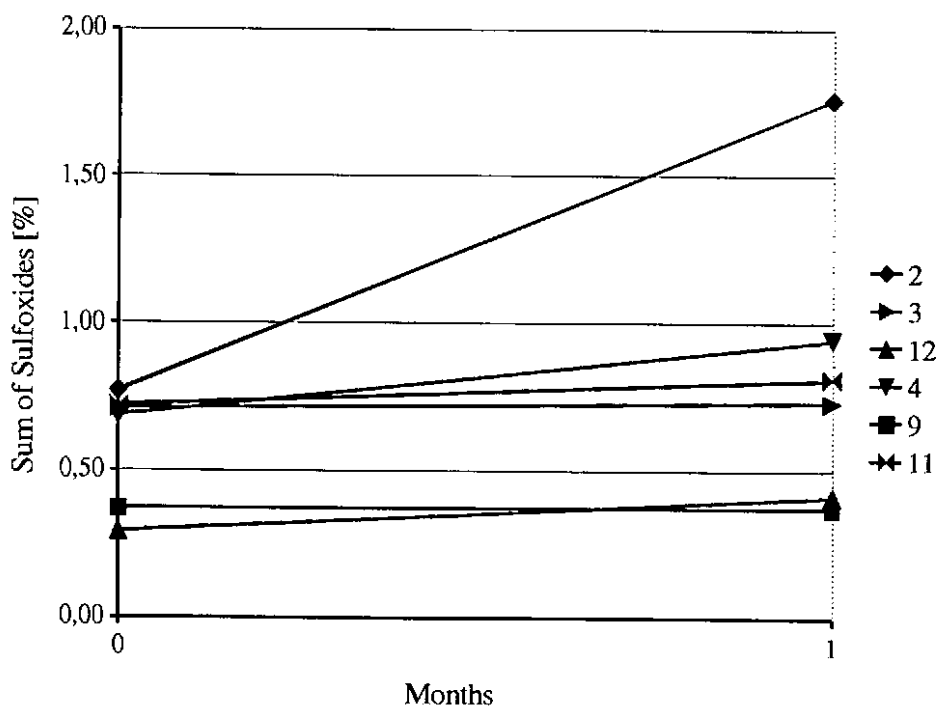


Fig. 6

SHEET 4 OF 4

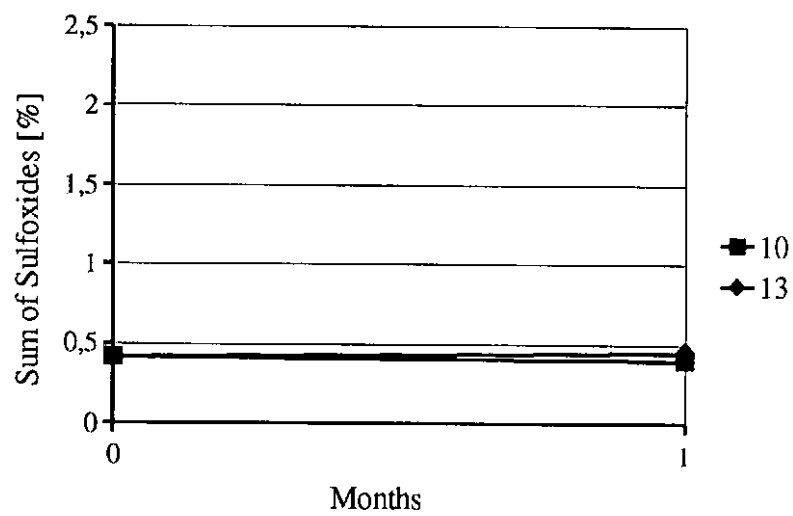


Fig. 7

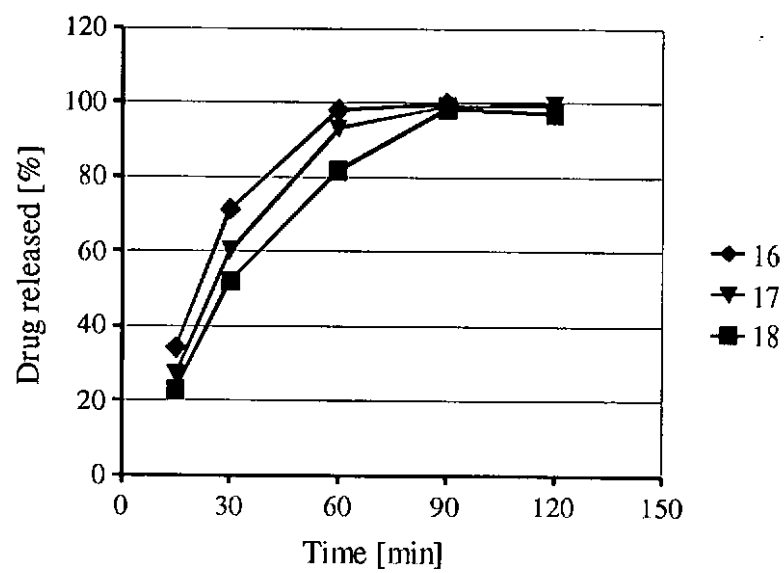


Fig. 8

FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE UN INHIBIDOR DE LA FAMILIA Bcl-2

Esta solicitud invoca el beneficio de prioridad sobre la solicitud de patente provisional Nro. 61/185,130 presentada el 8 de junio de 2009.

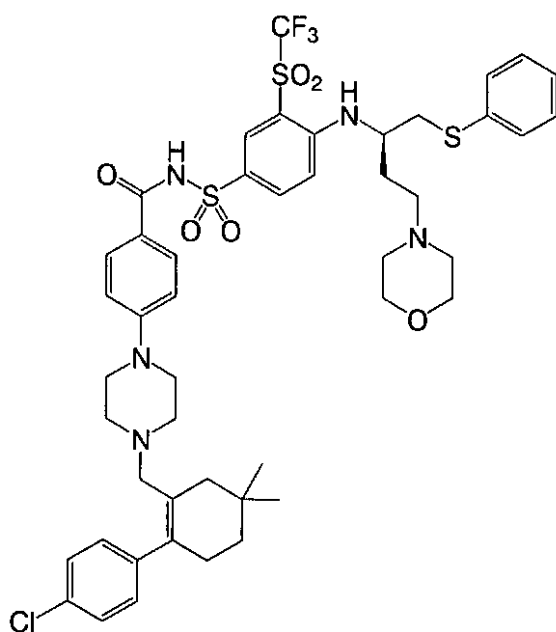
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral de inhibidores de la familia Bcl-2, un método para la preparación de la forma de dosificación y un método para el
5 tratamiento de trastornos proliferativos.

ANTECEDENTES

Las proteínas de la familia Bcl-2, por ejemplo Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, permiten a la célula evadir la apoptosis. Estas proteínas tienen implicancia en el cáncer y otras enfermedades proliferativas. En general se encuentran
10 sobreexpresadas en las células cancerígenas, en donde éstas secuestran y neutralizan proteínas proapoptóticas, permitiendo de este modo la supervivencia de las células cancerígenas a pesar de la presencia de señales de inicio de apoptosis. En consecuencia, los inhibidores de las proteínas de la familia Bcl-2 son candidatos útiles para la terapia del cáncer. Se han descrito muchos
15 inhibidores, por ejemplo en WO 2007/040650.

Un inhibidor preferido de la familia Bcl-2 es la N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenil-sulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), cuya preparación se describe en US 2007/0027135. La estructura
20 molecular de ABT-263 se describe más abajo:



Desafortunadamente, las formas cristalinas de estos compuestos se caracterizan por una escasa solubilidad en líquidos acuosos más o menos marcada que afecta su velocidad de disolución y biodisponibilidad. Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad que se observa luego de la administración oral de la forma de dosificación. Varios factores pueden afectar la biodisponibilidad de una droga cuando se la administra en forma oral. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción de la droga a través de tracto gastrointestinal, concentración de dosificación y efecto del primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los factores más importante de estos.

Por diferentes razones, tales como conformidad del paciente y el sabor disimulado, en general se prefiere una forma de dosificación sólida respecto a una forma de dosificación líquida. En la mayoría de los casos, sin embargo, las formas sólidas de dosificación oral de un fármaco proveen una biodisponibilidad más baja que las soluciones orales del fármaco.

Han existido intentos para mejorar la biodisponibilidad provista por formas

de dosificación sólida por generación de soluciones sólidas de drogas. Las soluciones sólidas son los sistemas físicos preferidos ya que los componentes forman en ellas soluciones líquidas rápidamente cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía que se requiere para la disolución de los componentes a partir de una solución sólida es menor que aquella requerida para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina. Sin embargo, es importante que la liberación del fármaco a partir de la solución sólida permanezca soluble en agua en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal; de otro modo, el fármaco se podría precipitar en el tracto gastrointestinal, dando como resultado una baja biodisponibilidad.

WO 01/00175 describe formas de dosificación farmacéuticas mecánicamente estables las cuales son soluciones sólidas de principios activos en una matriz de agente auxiliar. La matriz contiene un homopolímero o un copolímero de *N*-vinil pirrolidona y un tensioactivo líquido o semisólido.

WO 00/57854 describe formas de dosificación farmacéuticas mecánicamente estables para la administración por boca que contienen al menos un compuesto activo, al menos uno termoplásticamente moldeable, auxiliar para la formación de matriz y más de 10 y hasta 40% en peso de una sustancia tensioactiva que posee un HLB de entre 2 y 18, es líquida a 20°C, o posee un punto de gota entre 20 y 50°C.

US 2005/0208082 describe una composición solubilizante que comprende una mezcla de vitamina E TPGS y ácido linoleico. La composición solubilizante se utiliza para dispersar un lipofílico en una fase acuosa. El lipofílico puede ser un lipofílico terapéuticamente eficaz tal como vitaminas lipofílicas, coenzima Q10,

carotenoides, ácido alfa-lipoico o ácidos grasos esenciales.

US 2005/0236236 describe composiciones farmacéuticas para la administración de fármacos hidrofóbicos, en particular esteroides. Las composiciones farmacéuticas incluyen un fármaco hidrofóbico, una sustancia
5 vitamina E y un tensioactivo. La referencia reivindica un efecto sinérgico entre el fármaco hidrofóbico y la sustancia vitamina E.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Debido a la presencia de un grupo sulfanilo en su estructura molecular, ABT-263 es propenso a la oxidación a sulfóxidos los cuales no conservan el efecto
10 terapéutico de ABT-263. Por estas razones, las soluciones líquidas orales de ABT-263 han sido preparadas inmediatamente antes del uso.

Ahora los inventores han encontrado que una dispersión sólida de ABT-263 y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable no sólo muestra una biodisponibilidad adecuada luego de la administración oral sino que también da
15 como resultado una forma de dosificación estable para el almacenamiento, lista para usar. Bastante sorprendentemente, en dispersiones sólidas, la molécula ABT-263, a pesar de su estado esencialmente amorfo no cristalino, es muy resistente contra la oxidación incluso en presencia de sólo una cantidad mínima de antioxidante o la ausencia de un antioxidante. "Estado esencialmente amorfo no
20 cristalino" significa no más del 5%, preferentemente no más del 2% de cristalinidad, determinada por análisis de difracción de rayos X, y más preferentemente cristalinidad no detectable, determinada por microscopia con luz polarizada.

La invención se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica que
25 comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio

farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-

- 5 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato del mismo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra, a diferentes puntos de tiempo, la concentración plasmática de ABT-263 administrado como sal de clorhidrato en una formulación
10 conteniendo Span 20 como solubilizante, en donde la formulación ha sido administrada oralmente en dosis de 50, 100 ó 200 mg a perros en ayuno o alimentados.

La Figura 2 muestra, a diferentes puntos de tiempo, la concentración plasmática de ABT-263 administrado como sal clorhidrato en una formulación
15 conteniendo Vitamina E-TPGS como solubilizante, en donde la formulación ha sido administrada oralmente en dosis de 50, 100 ó 200 mg a perros en ayuno o alimentados.

La Figura 3 muestra, a diferentes puntos de tiempo, la concentración plasmática de ABT-263 administrado como base libre en una formulación
20 conteniendo sólo Vitamina E-TPGS (Formulación 13), o como sal clorhidrato en una formulación conteniendo Vitamina E-TPGS más propilenglicol como plastificante (Formulación 10), en donde la formulación ha sido administrada oralmente en dosis de 50 mg a perros alimentados.

La Figura 4 y la Figura 5 muestran los resultados de un estudio de
25 estabilidad acelerado usando placas abiertas, en donde se determinó el contenido

de sulfóxido de diferentes formulaciones de ABT-263 en diferentes puntos en el tiempo.

La Figura 6 y la Figura 7 muestran los resultados de un estudio de estabilidad acelerado usando botellas cerradas, en donde se determinó el contenido de sulfóxido de diferentes formulaciones de ABT-263 en diferentes puntos en el tiempo.

La Figura 8 muestra la liberación de ABT-263 a partir de tabletas conteniendo diferentes formulaciones de ABT-263.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En las formas de dosificación de la invención, el principio activo está presente como una dispersión sólida o, como una solución sólida. El término "dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (por el contrario de un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa en forma equitativa y completamente sobre el otro componente o componentes. Por ejemplo, el principio activo o combinación de principios activos se dispersan en una matriz que consiste en el(los) polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y solubilizantes farmacéuticamente aceptables. El término "dispersión sólida" comprende sistemas que tienen pequeñas partículas, en general de menos de 1 μm de diámetro, de una fase dispersa en otra fase. Cuando la mencionada dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase (tal como se define en termodinámica), tal dispersión sólida se llamará "solución sólida" o una "solución vítrea". Una solución vítrea es un sistema vítreo, homogéneo, en el cual un soluto se disuelve en un solvente vítreo. Las soluciones vítreas y soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no

contienen ninguna cantidad significativa de principios activos en su estado cristalino o microcristalino, tal como se evidencia mediante análisis térmico (DSC) o por análisis de difracción de rayos X (WAXS).

Las formas de dosificación de acuerdo a la invención se caracterizan por una excelente estabilidad y, en particular, exhiben alta resistencia contra la recristalización o descomposición del o los principios activos.

Las formas de dosificación de la presente invención exhiben un comportamiento de liberación y absorción que se caracteriza por una alcanzable AUC alta (área bajo la curva concentración en plasma-tiempo entre 0 y 48 horas u otros intervalos de tiempo indicados), alta $C_{\text{máx}}$ alcanzable (máxima concentración en plasma), y bajo $T_{\text{máx}}$ (tiempo para alcanzar la máxima concentración en plasma).

El término "AUC" se refiere al "área bajo la curva" (*Area Under the Curve*) y se usa con su significado normal, es decir como el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo. "AUC₀₋₄₈" y "AUC_{0-∞}" se refieren al área bajo la curva concentración en plasma-tiempo entre 0 y 48 horas o entre 0 horas y 24 horas, respectivamente.

La dispersión formada con el contacto con líquido acuoso también puede ser útil como tal, por ejemplo como una forma de dosificación líquida oral o inyecciones parenterales.

En general, el producto de dispersión sólida comprende

- entre aproximadamente 0,5 y 40% en peso, preferentemente entre aproximadamente 1 y 25% en peso, de ABT-263,
- entre aproximadamente 40 y 97,5% en peso, preferentemente entre aproximadamente 50 y 94% en peso, de dicho al menos un polímero

farmacéuticamente aceptable,

- entre aproximadamente 2 y 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 5 y 20% en peso, de dicho al menos un solubilizante, y
- 5 • entre aproximadamente 0 y 15% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0 y 10% en peso, de aditivos.

Dado que la forma de dosificación de la invención puede consistir completamente en producto de dispersión sólida, los aditivos y adyuvantes en general se usan en la formulación del producto de dispersión sólida para formas de dosificación. En general, la forma de dosificación comprende al menos 10% en peso, preferentemente al menos 40% en peso, y más preferentemente al menos 45% en peso, de producto de dispersión sólida, en base al peso total de la forma de dosificación sólida.

En general, una forma de dosificación única de la invención contiene el equivalente a entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1000 mg, preferentemente entre aproximadamente 75 mg y aproximadamente 600 mg, en particular entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg, de ABT-263.

La forma de dosificación de la invención comprende ABT-263 o una combinación de ABT-263 con uno o más de otros inhibidores de la familia Bcl-2. La forma de dosificación puede comprender una combinación de ABT-263 y al menos otro principio activo.

ABT-263 puede existir como sales de adición ácida, sales de adición básica o *switeriones*. Las sales de ABT-263 se preparan durante su aislamiento o luego de su purificación. Las sales de adición ácida son aquellas derivadas de la reacción

de ABT-263 con ácido. Por consiguiente, se considera que las sales, incluyendo las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, 5 hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluensulfonato y undecanoato de ABT-263 están incluidas en esta invención. Las sales de adición básica de los compuestos 10 son aquellas que derivan de la reacción de ABT-263 con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

En formas de realización adecuadas, el principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en base libre, la sal sódica y el clorhidrato de 15 ABT-263, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida el principio farmacéuticamente activo es la base libre de ABT-263.

El término "solubilizante farmacéuticamente aceptable" tal como se lo usa en la presente se refiere a un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. El solubilizante puede producir una emulsión instantánea del principio activo liberado 20 de la forma de dosificación y/o prevenir la precipitación del principio activo en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal. Se puede usar un solubilizante único así como combinaciones de solubilizantes. El solubilizante se puede seleccionar del grupo que consiste en solubilizantes no iónicos, solubilizantes aniónicos y combinaciones de los mismos. De acuerdo a una forma de realización de la 25 invención, el producto de dispersión sólida comprende una combinación de dos o

más solubilizantes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo a una forma de realización de la invención el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos polioles, ésteres de ácidos grasos polioles
5 polialcoxilados, éteres polialcoxilados de alcoholes grasos, compuestos tocoferilo o mezclas de dos o más de los mismos, y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sulfatos de alquilo, alquilcarboxilatos, alquilbenzol-sulfatos y sulfonatos de alcanos secundarios.

10 Los solubilizantes no iónicos preferidos se seleccionan de ésteres de sorbitan ácido graso, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados tal como, por ejemplo, glicéridos polialcoxilados, ésteres de sorbitan ácido graso polialcoxilados o ésteres de ácidos grasos de polialquilenglicoles, éteres polialcoxilados de alcoholes grasos, compuestos tocoferilo o mezclas de dos o más de los mismos. Una
15 cadena de ácido graso en estos compuestos en general comprende entre 8 y 22 átomos de carbono. Los bloques de óxido de polialquileo comprenden en promedio entre 4 y 50 unidades de óxido de alquileo, preferentemente unidades de óxido de etileno, por molécula.

Los ésteres de sorbitan ácido graso adecuados son monolaurato de sorbitan,
20 monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan (Span® 60), monooleato de sorbitan (Span® 80), triestearato de sorbitan, trioleato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monolaurato de sorbitan o monooleato de sorbitan.

Entre los ejemplos de ésteres de sorbitan ácido graso polialcoxilados adecuados se encuentran polioxietileno (20) monolaurato de sorbitan, polioxietileno
25 (20) monopalmitato de sorbitan, polioxietileno (20) monoestearato de sorbitan,

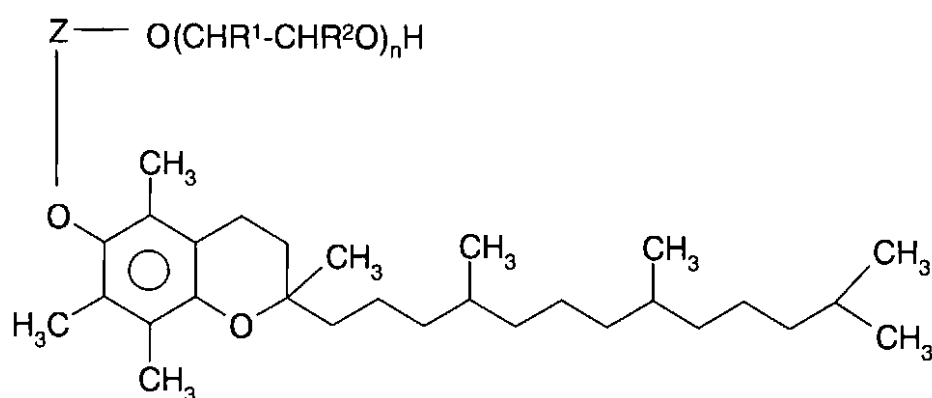
polioxietileno (20) monooleato de sorbitan (Tween® 80), polioxietileno (20) triestearato de sorbitan (Tween® 65), polioxietileno (20) trioleato de sorbitan (Tween® 85), polioxietileno (4) monoestearato de sorbitan, polioxietileno (4) monolaurato de sorbitan o polioxietileno (4) monooleato de sorbitan.

- 5 Los glicéridos polialcoxilados adecuados se obtienen por ejemplo por alcoxilación de glicéridos naturales o hidrogenados o por transesterificación de glicéridos naturales o hidrogenados con polialquilenglicoles. Entre los ejemplos disponibles en forma comercial se encuentran polioxietileno ricinoleato de glicerol 35, polioxietileno trihidroxiestearato de glicerol 40 (Cremophor® RH40, BASF AG) y
- 10 glicéridos polialcoxilados como aquellos que se pueden obtener bajo los nombres de propiedad privada Gelucire® y Labrafil® de Gattefosse, por ejemplo Gelucire® 44/14 (lauroil macrogol 32 glicéridos preparados por transesterificación de aceite palmiste hidrogenado con PEG 1500), Gelucire® 50/13 (estearoil macrogol 32 glicéridos, preparados por transesterificación de aceite de palma hidrogenado con
- 15 PEG 1500) o Labrafil M1944 CS (oleoil macrogol 6 glicéridos preparados por transesterificación de aceite de hueso de albaricoque con PEG 300).

Un éster de polialquilenglicol ácido graso adecuado es, por ejemplo, PEG 660 ácido hidroxisteárico (poliglicoléster de ácido 1,2-hidroxisteárico (70 mol%) con 30 mol% etilenglicol).

- 20 Entre los éteres polialcoxilados de alcoholes grasos adecuados se encuentran, por ejemplo, PEG (2) éter estearílico (Brij® 72), macrogol 6 éter cetilestearílico o macrogol 25 éter cetilestearílico.

En general, el compuesto de tocoferilo corresponde a la fórmula siguiente



en donde Z es un grupo de unión, R¹ y R² son, en forma independiente uno del otro, hidrógeno o C1-C4 alquilo y n es un número entero entre 5 y 100, preferentemente entre 10 y 50. En general, Z es el residuo de un ácido alifático dibásico tal como ácido glutárico, succínico, o adípico. Preferentemente, ambos R¹ y R² son hidrógeno.

El compuesto de tocoferilo preferido es alfa tocoferol polietilenglicol succinato, que comúnmente se abrevia como vitamina E TPGS. La vitamina E-TPGS es una forma soluble en agua de vitamina E de fuente natural que se prepara mediante la esterificación de d-alfa-tocoferil succinato ácido con polietilenglicol 1000. La vitamina E-TPGS está disponible de Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, EE.UU., o de Cognis (Düsseldorf, Alemania) y aparece en la lista de la US Pharmacopeia and National Formulary (NF).

De acuerdo a una forma de realización preferida de la invención el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos de tocoferilo que tienen un grupo polialquilenglicol (tal como α -tocoferil polietilenglicol succinato), ésteres de sorbitan ácido graso (tal como monolaurato de sorbitan) y ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso (tal como monolaurato de polioxietilen sorbitan) y combinaciones de dos o más de los mismos. Esta forma de realización es particularmente útil cuando el ingrediente

activo es la base libre de ABT-263.

En otra forma de realización preferida la forma de dosificación comprende al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el
5 solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de sorbitan ácido graso, ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso y α -tocoferil polietilenglicol succinato (también denominado en la presente como Vitamina E-TPGS o Vit. E-TPGS); y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio (también denominado en la
10 presente como SDS). Esta forma de realización es particularmente útil cuando el ingrediente activo es una sal de adición ácida de ABT-263 tal como el diclorhidrato de ABT-263.

La formación de una solución sólida de ABT-263 se puede promover mediante la incorporación de un solvente no volátil para el principio
15 farmacéuticamente activo dentro del producto de dispersión sólida. El solvente no volátil se elige apropiadamente entre solventes con alto poder de disolución para ABT-263, que son líquidos a temperatura ambiente y presión ambiente.

Los ejemplos no limitantes de solventes apropiados comprenden polietilenglicoles líquidos, por ejemplo, polietilenglicol 400 (PEG-400); N-
20 metilpirrolidona; 1,3-bis(pirrolidon-1-il)-butano; y propilenglicol. Un solvente preferido es el propilenglicol. La cantidad del solvente no volátil a usarse no debe ser tan alta como para comprometer las propiedades mecánicas del producto de dispersión sólida y usualmente es de entre 2% y 10% en peso, en base al peso del producto de dispersión sólida, por ejemplo, entre 3% y 5% en peso.

25 El polímero farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de

polímeros solubles en agua, polímeros dispersables en agua polímeros dilatables en agua o cualquier mezcla de los mismos. Los polímeros son considerados solubles en agua si forman una solución homogénea transparente en agua. Cuando se disuelven a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), el polímero soluble en agua preferentemente tiene una viscosidad aparente de entre 1 y 5000 mPa.s, más preferentemente entre 1 y 700 mPa.s, y más preferentemente entre 5 y 100 mPa.s. Los polímeros dispersables en agua son aquellos que, cuando se ponen en contacto con agua, forman dispersiones coloidales en lugar de una solución clara. Con el contacto con agua o soluciones acuosas, los polímeros que se expanden con agua en general forman un gel gomoso.

Preferentemente, el polímero farmacéuticamente aceptable empleado en la invención tiene una Tg de al menos 40°C, preferentemente al menos +50°C, más preferentemente entre 80°C y 180 °C. "Tg" se refiere a la temperatura de transición vítrea. Los métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2da Edición de L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg se puede calcular como la suma ponderada de los valores de Tg para los homopolímeros que derivan de cada uno de los monómeros individuales, i , que forman el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ en donde W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de Tg para el homopolímero que deriva del monómero i . Los valores de Tg para los homopolímeros se pueden tomar de "Polymer Handbook", 2da Edición de J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Diferentes aditivos contenidos en el producto de dispersión sólida o incluso el o los principios activos en sí mismo, pueden exhibir un efecto plastificante sobre el

polímero y así deprimir la Tg del polímero de modo que el producto de dispersión sólida tiene una Tg un tanto más baja que el polímero de partida usado para su preparación. En general, el producto de dispersión sólida final tiene un Tg de 20°C o mayor, preferentemente 25°C o mayor, más preferentemente 30°C o mayor y
5 más preferentemente 40°C o mayor, por ejemplo, un Tg entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 60°C.

Por ejemplo, los polímeros farmacéuticamente aceptables preferidos se pueden seleccionar del grupo que comprende homopolímeros y copolímeros de *N*-vinil lactama, especialmente homopolímeros y copolímeros de *N*-vinil pirrolidona, por
10 ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de *N*-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquil-alquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato
15 ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; óxidos de polialquileo de alto peso molecular tal como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímeros injertados alcohol polivinílico-polietilenglicol (disponible como Kollicoat® IR de
20 BASF AG, Ludwigshafen, Alemania); poliacrilatos y polimetacrilatos tal como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo /metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(hidroxialquilacrilatos), poli(hidroxialquilmetacrilatos), poliacrilamidas, polímeros de acetato de vinilo tal como copolímeros de acetato de
25 vinilo y ácido crotonico, polivinilacetato parcialmente hidrolizado (también

denominado como "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado), alcohol polivinílico, oligo y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma xantano, o mezclas de uno o más de los mismos.

Entre estos, homopolímeros o copolímeros de *N*-vinil pirrolidona, en particular se prefiere un copolímero de *N*-vinil pirrolidona y vinil acetato. Un polímero particularmente preferido es un copolímero de 60% en peso del copolímero, *N*-vinil pirrolidona y 40% en peso del copolímero, vinil acetato.

Otro polímero que convenientemente se puede usar es Kollidon® SR (disponible de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania) que comprende una mezcla de PVP y polivinilacetato.

El producto de dispersión sólida del principio farmacéuticamente activo se puede preparar mediante una variedad de métodos.

Preferentemente, el producto de dispersión sólida se prepara por fusión-extrusión. Por lo tanto, el producto de dispersión sólida es una mezcla procesada por fusión, solidificada. El proceso de fusión-extrusión comprende los pasos de preparación de una fusión homogénea del principio activo o de la combinación de principios activos, el polímero y los solubilizantes farmacéuticamente aceptables, y enfriamiento de la fusión hasta que solidifica. "Fusión" se refiere a la transición a estado líquido o gomoso en el cual es posible que un componente se integre en forma homogénea en el otro. En general, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en la fusión, formando de esta manera una solución. La fusión en general involucra el calentamiento por encima del punto de ablandamiento del polímero farmacéuticamente aceptable. La preparación de la fusión puede tener lugar en diferentes formas. La mezcla de componentes puede realizarse antes, durante o luego de la formación de la fusión. Por ejemplo, los

componentes se pueden mezclar primero y luego fundirlos o mezclarlos y fundirlos simultáneamente. En general, la fusión se homogeniza con el objeto de dispersar los principios activos en forma eficaz. Además, puede resultar conveniente primero fundir el polímero farmacéuticamente aceptable y luego
5 mezclar y homogeneizar los principios activos.

Usualmente, la temperatura de fusión está en el rango entre 70 y 250°C, preferentemente entre 80 y 180°C, más preferentemente entre 100 y 140°C.

Los principios activos se pueden emplear como tal o como solución o dispersión en un solvente apropiado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos o
10 ésteres. Otro solvente que se puede usar es el dióxido de carbono líquido. El solvente se elimina, por ejemplo por evaporación, en la preparación de la mezcla. Alternativamente, las dispersiones solidas del principio farmacéuticamente activo también se pueden preparar con un solvente no volátil para el principio farmacéuticamente activo como se mencionó previamente.

15 En la mezcla se pueden incluir diferentes aditivos, por ejemplo reguladores de flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, agentes estructurales (rellenos), desintegrantes, plastificantes, estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes livianos, atrapadores de radicales, o estabilizantes contra ataque microbiano.

20 La mezcla y/o unión tiene lugar en un aparato elegido por el usuario para este propósito. Son particularmente apropiados los extrusores o amasadores. Los extrusores apropiados incluyen extrusores de un tornillo, extrusores de tornillos interdentados o cualquier extrusor de tornillos múltiples, preferentemente extrusores de tornillo doble, que se pueden hacer rotar en la misma dirección o en direcciones
25 opuestas, opcionalmente, equipados con discos amasadores u otros elementos de

tornillo para mezclar o dispersar la mezcla. Se comprenderá que las temperaturas de trabajo estarán determinadas también por el tipo de extrusor o el tipo de configuración dentro del extrusor que se use. Parte de la energía necesaria para unir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor se puede proveer
5 mediante calentamiento de los elementos. Sin embargo, la fricción y la fuerza de corte del material dentro del extrusor también puede proveer una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una mezcla homogénea de los componentes.

El extrudado que sale del extrusor está en el rango entre pastoso y viscoso.
10 Antes de dejar que el extrudado solidifique, directamente se puede dar forma al extrudado en virtualmente cualquier forma que se desee. El moldeo del extrudado se puede llevar a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos rotando en direcciones contrarias con depresiones mutuamente coincidentes sobre sus superficies. Se puede lograr un amplio rango de formas de
15 tabletas usando rodillos con diferentes formas de depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones sobre su superficie, se pueden obtener películas. De forma alternativa, el extrudado se moldea a la forma deseada mediante moldeo por inyección. Alternativamente, se somete el extrudado a extrusión en perfil y se lo corta en piezas, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación
20 (corte en frío).

Además, se pueden formar espumas si el extrudado contiene un propelente tal como un gas, por ejemplo dióxido de carbono, o un compuesto volátil, por ejemplo un hidrocarburo de bajo peso molecular, o un compuesto que sea térmicamente descomponible a un gas. Se disuelve el propelente en el extrudado
25 bajo condiciones de presión relativamente altas dentro del extrusor y, cuando

emerge el extrudado por la matriz del extrusor, esta presión se libera en forma repentina. Por lo tanto, se disminuye la capacidad de solvatación del propelente y/o se vaporiza el propelente de modo que se forme una espuma.

Opcionalmente, el producto en solución sólida resultante se tritura o se muele a gránulos. Luego los gránulos pueden ser relleno de cápsulas o se pueden compactar. Compactar significa un proceso en donde una masa en polvo que comprende los gránulos se densifica bajo alta presión con el objetivo de obtener un compacto con baja porosidad, por ejemplo una tableta. La compresión de la masa en polvo usualmente se hace en una presa para tabletas, más específicamente en una matriz de acero entre dos punzones en movimientos.

Preferentemente, la forma de dosificación sólida contiene al menos un aditivo que se elige de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes espesantes y lubricantes.

Preferentemente se usa al menos un aditivo que se selecciona de entre reguladores de flujo, desintegrantes, agentes estructurales (reellenos) y lubricantes en la compactación de los gránulos. Los desintegrantes promueven una desintegración rápida del compacto en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados unos de los otros. Entre los desintegrantes apropiados se incluye a polímeros entrecruzados tales como polivinilpirrolidona entrecruzada y carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada. Los agentes espesantes apropiados (también denominados como "reellenos") se eligen de manitol, lactosa, fosfato ácido de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), óxido de magnesio, almidón de papa o maíz, isomalta, alcohol polivinílico.

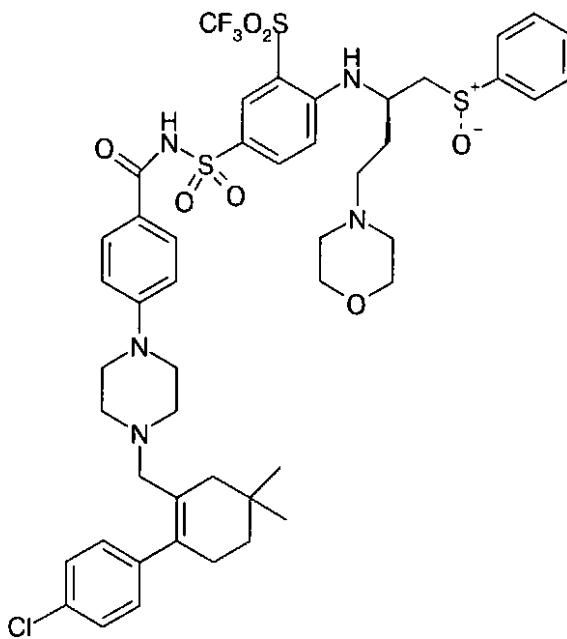
Los reguladores de flujo apropiados se eligen de sílice altamente dispersada (Aerosil®) (también denominado en la presente como dióxido de

silicona coloidal), y grasas o ceras animales o vegetales.

Preferentemente se usa un lubricante en la compactación de los gránulos. Los lubricantes apropiados se eligen entre polietilenglicol (por ejemplo, con un peso molecular de entre 1000 y 6000), estearatos de calcio y magnesio, estearil
5 fumarato de sodio, talco, y similares.

Se pueden usar otros diferentes aditivos, por ejemplo tinturas tales como tinturas azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tinturas de origen natural; estabilizantes tales como
antioxidantes, estabilizantes livianos, atrapadores de radicales, o estabilizantes
10 contra ataque microbiano. Dichos aditivos son conocidos para las personas con experiencia en el arte, y los ejemplos no limitantes de, por ejemplo, antioxidantes comprenden Vitamina E o derivados de la misma (por ejemplo, Vitamina E-TPGS), butilhidroxitolueno (BTH), cisteína y ácido ascórbico o derivados de los mismos.

Como se mencionó previamente, la molécula de ABT-263 es sensible a la
15 degradación térmica y/o oxidativa, dando origen a varios productos de degradación, cuya estructura exacta no se ha dilucidado completamente. Se cree que los productos de degradación mayoritarios son sulfóxidos que se forman por la oxidación del grupo sulfanilo de ABT-263. La fórmula tentativa del producto de degradación con sulfóxido se muestra más adelante. Es evidente para una
20 persona con experiencia que el átomo de azufre constituye un centro de asimetría, lo que da origen a varias formas diastereoisoméricas, todas las cuales están incluidas en el término "productos de degradación con sulfóxido".



De acuerdo a una forma de realización, la forma de dosificación comprende menos de 1,5% en peso de productos de descomposición con sulfóxido del ingrediente activo, más preferentemente menos de 1,2% y más preferentemente menos de 0,9% en peso de productos de descomposición con sulfóxido del ingrediente activo, en relación al peso del ingrediente activo.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención se relaciona con un método para preparar una forma de dosificación sólida de acuerdo a la invención, en donde a) se prepara una mezcla fundida homogénea del principio farmacéuticamente activo, una sal, hidrato o solvato del mismo, del al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y del al menos un solubilizante, y b) se deja que la mezcla fundida solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

De acuerdo a una forma de realización, el método adicionalmente comprende moler dicho producto de dispersión sólida y comprimir dicho producto de dispersión sólida en una tableta.

Las formas de dosificación de acuerdo a la invención se pueden proveer como formas de dosificación que consisten en varias capas, por ejemplo tabletas

laminadas o de multicapa. Las mismas pueden estar en forma abierta o cerrada.

"Las formas cerradas de dosificación" son aquellas en las que una capa se rodea completamente mediante al menos otra capa. Las formas de capas múltiples tienen la ventaja de que se pueden procesar dos principios activos que son incompatibles entre sí, o que se pueden controlar las características de liberación del o los principios activos. Por ejemplo, es posible proveer una dosis inicial mediante la inclusión de un principio activo en una de las capas externas, y una dosis de mantenimiento mediante la inclusión del principio activo en la(s) capa(s) interna(s). Los tipos de tabletas de capas múltiples se pueden producir mediante la compresión de dos o más capas de gránulos. Alternativamente, las formas de dosificación de capas múltiples se pueden producir mediante un proceso conocido como "coextrusión". En esencia, el proceso comprende preparar al menos dos composiciones de mezcla diferentes como se explicó anteriormente, y pasar estas composiciones fundidas hacia una conexión de matriz de coextrusión. La forma de la matriz de coextrusión depende de la forma requerida para la droga. Por ejemplo, son apropiadas matrices con abertura de matriz plana, denominadas matrices de ranura, y matrices con una rendija anular.

Con el objetivo de facilitar la captación de dicha forma de dosificación por parte de un mamífero, es ventajoso darle a la forma de dosificación una forma apropiada. Las tabletas grandes que se pueden tragar fácilmente por lo tanto son preferentemente más alargadas que redondas en su forma.

Un recubrimiento de película sobre la tableta contribuye adicionalmente a la facilidad con la que la misma se puede tragar. Un recubrimiento de película también mejora el sabor y provee una apariencia elegante. Si se desea, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de

película usualmente incluye un material que forma una película polimérica tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede comprender un plastificante, por ejemplo polietilenglicol, un
5 tensioactivo, por ejemplo uno del tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película también puede comprender talco como antiadhesivo. El recubrimiento de película usualmente comprende menos de aproximadamente 5% en peso de la forma de dosificación.

10 De acuerdo a otra forma de realización del método para preparar una forma de dosificación sólida, en donde el método adicionalmente comprende moler dicho producto de dispersión sólida y usar dicho producto de dispersión sólida como relleno de una cubierta de cápsula.

Los materiales apropiados para cubiertas de cápsulas son conocidos en el
15 arte, y comprenden por ejemplo gelatina, gomas tales como carragenano o gelano, y celulosa o derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

De acuerdo a un aspecto de la invención la forma de dosificación se usa para tratar una enfermedad durante la cual se sobreexpresa una más de proteína Bcl-2 antiapoptótica, proteína Bcl-X_L antiapoptótica y proteína Bcl-w antiapoptótica.

20 De acuerdo a otro aspecto de la invención la forma de dosificación se usa en un método para tratar enfermedades de crecimiento celular anormal y/o apoptosis desregulada, en particular trastornos proliferativos, que comprende administrar la forma de dosificación a un sujeto que lo necesite, y/o se usa para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades de crecimiento celular
25 anormal y/o apoptosis desregulada, en particular trastornos proliferativos, en

donde el tratamiento comprende administrar la forma de dosificación a un sujeto que lo necesite.

Por lo tanto, las formas de dosificación de la invención son útiles para tratar trastornos proliferativos, en especial tumores o cáncer, en donde el trastorno

5 proliferativo se puede elegir del grupo que consiste en mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del

10 cervix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando,

15 cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer de testículo, cáncer hepatocelular (hepático y de ducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor de cerebro primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origen en células T o

20 células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma de

25 células madre de cerebro, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de

vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y combinaciones de los mismos.

La dosis y frecuencia exactas de administración dependen de la condición en particular que se esté tratando, la edad, peso y condición física general del
5 paciente en particular así como de otra medicación que el individuo esté tomando, como es bien sabido por los expertos en la materia.

La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención se puede administrar junto con principios farmacéuticamente activos adicionales o puede comprender principios farmacéuticamente activos adicionales. Dichos principios
10 farmacéuticamente activos adicionales pueden ser compuestos que son conocidos por ser útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, ya sea solos o en combinación con otros compuestos.

Las terapias de combinación incluyen en forma ilustrativa la administración de una composición de la presente invención junto con uno o más de bortezomib,
15 carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etoposide, fludarabina, irinotecan, paclitaxel, rapamicina, rituximab, vincristina y similares, por ejemplo con una politerapia tal como CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), RCVP (rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona), R-CHOP (rituximab + CHOP) o DA-
20 EPOCH-R (etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab ajustados por dosis).

Una composición de la invención se puede administrar en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos que incluyen, pero no como limitación, agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos,
25 antimetabolitos, antimicóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de aurora

quinasa, otros promotores de apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de una vía de receptor de muerte, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (captadores de células T biespecíficos), conjugados de anticuerpo-droga, modificadores de respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores de ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), proteínas de unión de dominio variable dual (DVDs), inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidermal 2 humano (ErbB2 o HER/2neu), inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, inhibidores de proteínas de apoptosis (IAPs), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de objetivos mamíferos de rapamicina (mTOR), microRNAs, inhibidores de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos, proteínas de unión multivalente, drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs), inhibidores de poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptor de tirosina quinasa, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibitorios pequeños (siRNAs), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen las células T para que ataquen a las células cancerosas mediante la unión simultánea de ambas células. Posteriormente, la célula T ataca la célula cancerosa blanco. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, sin limitaciones, adecatumumab (Micromet

MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y semejantes. Sin limitar la invención a una teoría, uno de los mecanismos a través de los cuales la célula T provoca la apoptosis de la célula cancerosa blanco es por medio de la exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B.

- 5 Con relación a esto, se ha demostrado que Bcl2 atenúa la inducción de la apoptosis mediada por la perforina y por la granzima B. Estos datos reflejan que mediante la inhibición de Bcl-2 sería posible potenciar los efectos citotóxicos provocados por las células T dirigidas contra las células cancerosas (Sutton *et al.* (1997) *J. Immunol.* 158:5783-5790).

- 10 Los ARNpi son moléculas que tienen las bases endógenas del ARN o nucleótidos modificados por medios químicos. Las modificaciones no anulan la actividad en las células, sino que les confieren una estabilidad incrementada y/o una potencia incrementada en la célula. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen los grupos fosforotioato, los 2'-desoxinucleótidos, los ribonucleótidos que
- 15 contienen 2'-OCH₃-, los 2'-F-ribonucleótidos, los 2'-metoxietil ribonucleótidos, las combinaciones de los anteriores y semejantes. El ARNpi puede tener longitudes variables (por ejemplo, de 10-200 bps) y estructuras variables (por ejemplo, horquillas, cadenas individuales/dobles, abultamientos, cotes/espacios, faltas de coincidencia) y es procesado en las células para proveer el silenciamiento activo
- 20 de los genes. Un ARNpi de cadena doble (ARNcd) puede tener la misma cantidad de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o puede tener extremos asimétricos (salientes). La saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena en el sentido del marco de lectura y/o en la cadena antisentido, y también puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada. Por ejemplo,
- 25 los siRNAs dirigidos contra Mcl-1 han demostrado potenciar la actividad de ABT-

263 o ABT-737 en diferentes líneas celulares tumorales (Tse *et al.* (2008) *Cancer Res.* 68:3421-3428 y las referencias en dicha publicación).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes son diseñadas de manera que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y en general no son anticuerpos naturales. El término "proteína de unión multivalente" hace referencia a una proteína de unión que es capaz de unirse a dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dos dominios variables (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Estas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de las cadenas pesadas y dos polipéptidos DVD de las cadenas livianas se conocen como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de la cadena pesada, un polipéptido DVD de la cadena liviana y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana, con la participación de un total de 6 CDR en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Entre los agentes alquilantes se incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carbocuna, carmustina (BCNU), clorambucilo, Cloretazina™ (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbacina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano,

trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen a inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidermal (EGFR), inhibidores de receptor de tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de tirosina quinasa de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen a Alimta™ (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, Xeloda™ (capecitabina), carmofur, Leustat™ (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósida, decitabine, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etenilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracil (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, Gemzar™ (gemcitabina), hidroxiaurea, Alkeran™ (melfalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, S-1, triapina, trimetrexato, TS-1, tiazofurina, tegafur, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen a ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

Los inhibidores de aurora quinasa incluyen a ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos para aurora quinasa A, inhibidores específicos para aurora quinasa B, pan-inhibidores de aurora quinasa y similares.

Los inhibidores de proteínas de la familia de Bcl-2 distintos a ABT-263 incluyen a AT-101 ((-)-gospol), Genasense™ oligonucleótido antisentido contra Bcl-2

(G3139 o oblimersen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) (ABT-737), GX-070 (obatoclast) y similares.

- 5 Los inhibidores de Bcr-Abl quinasa incluyen a dasatinib (BMS-354825), Gleevec™ (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen a AZD-5438, BMI-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202 o R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

- 10 Los inhibidores de COX-2 incluyen a ABT-963, Arcoxia™ (etoricoxib), Bextra™ (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx™ (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx™ (rofecoxib) y similares.

- 15 Los inhibidores de EGFR incluyen a ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna para EGF, EMD-7200, Erbitux™ (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, Iressa™ (gefitinib), Tarceva™ (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, Tykerb™ (lapatinib) y similares.

- Los inhibidores de receptor ErbB2 incluyen a CP-724714, CI-1033
20 (canertinib), Herceptin™ (trastuzumab), Tykerb™ (lapatinib), Omnitarg™ (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna para HER2), APC-8024 (vacuna para HER2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

- 25 Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824,

MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y semejantes.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen a 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb™ (anticuerpo
5 recombinante humano contra HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 y similares.

Los inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen a HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados anticuerpo droga incluyen a anti-CD22-MC-MMAF, anti-
10 CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 y similares.

Los activadores de la vía de receptor de muerte incluyen a TRAIL y anticuerpos u otros agentes que tienen como objetivo a TRAIL o a receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como apomab, conatumumab, ETR2-
15 ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab y similares.

Los inhibidores de quinesina incluyen a inhibidores de Eg5 tales como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE tales como GSK-923295A, y similares.

Los inhibidores de JAK2 incluyen a CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-
20 018424 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen a ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen a AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 ATP-competitivos,
25 incluyendo a PI-103, PP242, PP30 y Torina 1, y similares.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas incluyen a Amigesic™ (salsalato), Dolobid™ (diflunisal), Motrin™ (ibuprofeno), Orudis™ (ketoprofeno), Relafen™ (nabumetona), Feldene™ (piroxicam), ibuprofeno crema, Aleve™ y Naprosyn™ (naproxeno), Voltaren™ (diclofenac), Indocin™ (indometacina),
5 Clinoril™ (sulindac), Tolectin™ (tolmetina), Lodine™ (etodolac), Toradol™ (ketorolac), Daypro™ (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen a CP-673451, CP-868596 y similares.

Los quimioterapéuticos de platino incluyen a cisplatino, Eloxatin™ (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin™ (carboplatino),
10 picoplatino, satraplatino y similares.

Los inhibidores de quinasa tipo polo incluyen a BI-2536 y similares.

Los inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa incluyen a wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

15 Los análogos de trombospondina incluyen a ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen a Avastin™ (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736),
20 AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (pegaptanib), Nexavar™ (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent™ (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, Zactima™ (vandetanib o ZD-6474) y similares.

Los antibióticos incluyen a antibióticos intercalantes tales como
25 aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, Adriamycin™ (doxorubicina),

Blenoxane™ (bleomicina), daunorubicina, Caelyx™ y Myocet™ (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalamer, streptozocina, Valstar™ (valrubicina), zinostatina y similares.

5 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen a aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, Camptosar™ (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, Cardioxane™ (dexrazoxano), diflomotecan, edotecarina, Ellence™ y Pharmorubicin™ (epirubicina), etoposido, exatecan, 10-hidroxicamptotecina, gimatecan, lurtotecan,
10 mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecan y similares.

Los anticuerpos incluyen a Avastin™ (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, Erbitux™ (cetuximab), Humax-CD4™ (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab,
15 Panorex™ (edrecolomab), Rencarex™ (WX G250), Rituxan™ (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticuerpos para CD20 de tipo I y II y similares.

Las terapias hormonales incluyen a Arimidex™ (anastrozol), Aromasin™ (exemestano), arzoxifeno, Casodex™ (bicalutamida), Cetrotide™ (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan™ (trilostano), dexametasona, Drogenil™
20 (flutamida), Evista™ (raloxifeno), Afema™ (fadrozol), Fareston™ (toremifeno), Faslodex™ (fulvestrant), Femara™ (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hectorol™ (doxercalciferol), Renagel™ (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, Megace™ (megestrol), Mifeprex™ (mifepristona), Nilandron™ (nilutamida), tamoxifeno incluyendo Nolvadex™ (citrato de
25 tamoxifeno), Plenaxis™ (abarelix), prednisona, Propecia™ (finasterida), rilostano,

Suprefact™ (buserelina), hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) incluyendo Trelstar™ (triptorelina), histrelina incluyendo Vantas™ (implante de histrelina), Modrastane™ (trilostano), Zoladex™ (goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen a seocalcitol (EB1089 o CB1093),
5 lexacalcitol (KH1060), fenretinida, Panretin™ (alitretinoina), tretinoina incluyendo a Atragen™ (tretinoina liposomal), Targretin™ (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen a ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen a vincristina, vinblastina, vindesina,
10 vinorelbina y similares.

Los inhibidores de proteasoma incluyen a Velcade™ (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Entre los ejemplos de inmunológicos se incluye a interferones y otros agentes potenciadores de la respuesta inmune. Entre los interferones se incluye a
15 interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gama-1a, Actimmune™ (interferón gama-1b), interferón gama-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen a Alfaferone (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), Beromun™ (tasonermina), Bexxar™ (tositumomab), Campath™ (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), dacarbazina,
20 denileuquina, epratuzumab, Granocyte™ (lenograstim), lentinan, interferó alfa de leucocito, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna para melanoma, mitumomab, molgramostima, Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen™ (filgrastima), OncoVAC-CL, Ovarex™ (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge™ (sipuleucel-T), sargaramostima, sizofiran,
25 teceleuquina, Theracys™ (BCG o Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin™

(inmunoterapéuticos, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama o SSM), WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), Proleuquina™ (aldesleuquina), Zadaxin™ (timalfasina), Zenapax™ (daclizumab), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

5 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivientes o respuestas biológicas, tales como sobrevida, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigirlas hacia una actividad antitumoral, e incluyen a creстина, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

10 Los análogos de pirimidina incluyen a citarabina (arabinósido de citosina, ara C o arabinósido C), doxifluridina, Fludara™ (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar™ (gemcitabina), Tomudex™ (raltitrexed), triacetiluridina, Troxatyl™ (troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen a Lanvis™ (tioguanina), Purinethol™
15 (mercaptopurina) y similares.

Los agentes antimicóticos incluyen a batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxi-fenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS-247550), paclitaxel, Taxotere™ (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 o XRP-9881), patupilona, vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y
20 similares.

Los inhibidores de ligasa de ubiquitina incluyen a inhibidores de MDM2 tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924, y similares.

Las composiciones de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que potencian la eficiencia de la radioterapia. Los ejemplos
25 de radioterapias incluyen, sin limitaciones, la radioterapia con rayos externos

(XBRT), la teleterapia, la braquiterapia, la radioterapia con fuentes selladas, la radioterapia con fuentes no selladas y semejantes.

Adicionalmente o alternativamente, una composición de la presente invención se puede administrar en terapia de combinación con uno o más agentes

5 antitumorales o quimioterapéuticos que se eligen de Abraxane™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de transferasa de farnesilo), Advexin™ (vacuna de Ad5CMV-p53 o *contusugene ladenovec*), Altacor™ o Mevacor™ (lovastatina), Ampligen™ (poli(I)-poli(C12U), un ARN sintético), Aptosyn™ (exisulinda), Aredia™ (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-

10 androsta-1,4-dieno), Avage™ (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin™ (vacuna para melanoma), CeaVac™ (vacuna para cáncer), Celeuk™ (celmoleuquina), histamina incluyendo Ceplene™ (diclorhidrato de histamina), Cervarix™ (vacuna para virus de papiloma humano (HPV) adsorbido

15 en adyuvante AS04), CHOP (Cytosan™ (ciclofosfamida) + Adriamycin™ (doxorubicina) + Oncovin™ (vincristina) + prednisona), combretastatina A4P, Cypat™ (ciproterona), DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de traslocación de toxina diftérica fusionados a través de un adaptador His-Ala a factor de crecimiento epidérmico humano), dacarbazina, dactinomicina, Dimericine™ (loción

20 de liposomas T4N5), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), eniluracilo (etiniluracilo), esqualamina incluyendo Evizon™ (lactato de esqualamina), enzastaurina, EPO-906 (epotilona B), Gardasil™ (vacuna recombinante para virus de papiloma humano cuativalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune™, Genasense™

25 (oblimerseno), GMK (vacuna conjugada con gangliósido), GVAX™ (vacuna para

cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13- exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , Junovan™ y Mepact™ (mifamurtido), lonafarnib, 5,10-metilenetetrahidrofolato, miltefosina
5 (hexadecilfosfocolina), Neovastat™ (AE-941), Neutrexin™ (glucuronaton trimetrexato), Nipent™ (pentostatina), Onconase™ (ranpirnasa, una enzima ribonucleasa), Oncophage™ (vitespen, tratamiento de vacuna para melanoma), OncoVAX™ (vacuna de IL-2), Orathecin™ (rubitecan), Osidem™ (droga celular en base a anticuerpos), Ovarex™ MAb (anticuerpo monoclonal murino),
10 nanoparticulas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, paclitaxel, Pandimex™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac™-VF (vacuna para cáncer en investigación), pegaspargasa, peginterferón alfa (PEG interferón A), fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, Removab™ (catumaxomab), Revlimid™
15 (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline™ LA (lanreotido), Soriatane™ (acitretina), estaurosporina (estaurosporina de Streptomyces), talabostat (PT100), Targretin™ (bexaroteno), Taxoprexin™ (ácido docosahexenoico (DHA) + paclitaxel), Telcyta™ (canfosfamida, TLK-286), Temodar™ (temozolomida), tesmilifeno, tetrandrina, talidomida, Theratope™ (vacuna STn-KLH), Thymitaq™
20 (diclorhidrato de nolatrexed), TNFerade™ (adenovector: vehículo de ADN que porta el gen para el factor de necrosis tumoral α), Tracleer™ o Zavesca™ (bosentano), TransMID-107R™ (KSB-311, toxinas de difteria), tretinoína (retina-A), Trisenox™ (trióxido de arsénico), Ukrain™ (derivado de alcaloides de planta de celandina mayor), Virulizin™, Vitaxin™ (anticuerpo anti- $\alpha\text{v}\beta 3$), Xcytrin™
25 (motexafina gadolinio), Xinlay™ (atrasentan), Xyotax™ (paclitaxel poliglumex),

Yondelis™ (trabectedina), ZD-6126 (*N*-acetilcolcinol-*O*-fosfato), Zinecard™ (dexrazoxano), ácido zoledrónico, zorubicina y similares.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar mejor la invención sin limitar
5 la misma.

Ejemplo 1. Preparación y caracterización de productos de dispersión sólida

Se produjeron formulaciones de diferentes composiciones como se muestra en la Tabla 1, a continuación. Se mezcló ABT-263 en un mezcladora con una mezcla pregranulada de Copovidona (copolímero de *N*-vinil pirrolidona y acetato
10 de vinilo) y el(los) solubilizante(s). En los casos indicados, se agregó 1% de dióxido de sílica coloidal para mejorar las propiedades de flujo. La mezcla en polvo se extruyó en una extrusora Leistritz micro 18 GMP a una temperatura de extrusión como se muestra en la Tabla 1.

La biodisponibilidad absoluta compara la biodisponibilidad (estimada como
15 el área bajo la curva, o AUC) de la droga activa en la circulación sistémica luego de administración oral con la biodisponibilidad de la misma droga luego de administración intravenosa. En la Tabla 1, se determinó la biodisponibilidad *F* luego de la administración de una dosis de ABT-263 de 50 mg a perros alimentados.

Tabla 1

Formulación	1	2	3	4	5	6	7	8
ABT-263	10% 2HCl	10,7 % 2HCl	10,7 % 2HCl	10,7 % 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl
Copovidona (%)	80	72,3	72,3	72,3	80	79	80	79
PS-20 (%)	10	10		5				
Span 20 (%)					5	5		
Vitamina E-TPGS (%)			10	2			5	5
SDS (%)		6	6	6				
PG (%)				3	5	5	5	5
Dióxido de Silicona Coloidal (%)		1	1	1		1		1
Temperatura de Extrusión, (°C)	140	140	140	140	140	140	130	130
Suma de productos de degradación (%)	1,83	1,11	1,22	1,05	2,78	1,07	1,68	0,93
Suma de sulfóxidos (%)	N/D	0,77	0,71	0,69	N/D	N/D	N/D	N/D
F (%)	27,5	32,6	25,9	27,0	31,7	N/D	26,7	N/D
F (%) para solución de lípidos comparativa en el mismo estudio *	22,4	31,5	29,2	29,2	22,4	N/D	22,4	N/D
F relativa (%) **	122,8	103,5	88,7	92,5	141,5		119,2	

Tabla 1 (continuación)

Formulación	9	10	11	12	13	14	15
ABT-263	10,7 % 2HCl	10,7 % 2HCl	10,7 % 2HCl	10% Na	10 % f,b,	10 % f,b,	10,7 % 2HCl
Copovidona (%)	78,3	78,3	72,3	79	79	79	72,3
PS-20 (%)				10			
Span 20 (%)							10
Vitamina E-TPGS (%)	5	5	5		10	10	
SDS (%)			5				6
PG (%)	5	5	5				
Dióxido de Silicona Coloidal (%)	1	1	1	1	1	1	1
Temperatura de Extrusión (°C)	130	135	140	130	125	130	130
Suma de productos de degradación (%)	0,66	0,83	1,23	0,73	0,80	0,41	1,27
Suma de sulfóxidos (%)	0,37	0,42	0,72	0,29	0,43	0,30	0,62
F (%)	N/D	29,6	N/D	32,1	33,7	N/D	N/D
F (%) para solución de lípidos comparativa en el mismo estudio *	N/D	N/D	N/D	31,5	N/D	N/D	N/D
F relativa (%) **				101,9			

Abreviaturas usadas: "2HCl", sal de diclorhidrato de ABT-263; "Na", sal de sodio

de ABT-263; "f.b.", base libre de ABT-263; "PS-2", Polisorbato 20; "SDS", lauril sulfato de sodio; "Vitamina E-TPGS", alfa tocoferol polietilenglicol succinato; "PG", propilenglicol; N/D, no determinado

- * 25 mg de ABT-263/ml en Phosal 53 NCC / etanol (90:10)
- 5 ** calculado tomando la biodisponibilidad F para la solución de lípidos comparativa como 100%

Ejemplo 2: Evaluación de biodisponibilidad

a) Protocolo para estudios de biodisponibilidad oral

Para la evaluación de la biodisponibilidad, se molieron los extrudados que se describen en el Ejemplo 1 y se usaron como relleno para cápsulas. Cada cápsula
10 contuvo 50 mg de ABT-263.

Se evaluó la dosis respuesta y el efecto en alimento para dos formulaciones en perros beagle (ambos géneros, peso aproximado: 10 kg). Grupos de 5 perros cada uno recibieron una dosis oral de 50 mg (1 cápsula/perro), 100 mg (2
15 cápsulas/perro) o 200 mg (4 cápsulas/perro) mg de ABT-263 tanto bajo condiciones de ayuno como alimentados. La dosis fue seguida por aproximadamente 10 mililitros de agua. Para todos los estudios, se ayunaron los perros beagle durante una noche antes de la dosificación, pero se les ofreció agua *ad libitum*. Se les devolvió la comida a los perros ~30 minutos antes de la
20 dosificación (condiciones alimentadas) o 4 horas luego de la dosificación (condiciones de ayuno). Un periodo de lavado/recuperación se una semana separó a los dos periodos de dosificación. Se obtuvieron muestras de sangre de cada animal antes de la dosificación y en puntos de tiempo elegidos convenientemente entre 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 15, 24, 36 y 48 horas
25 luego de la administración de la droga. Se separó el plasma de las células rojas

mediante centrifugación y se congeló (-30°C) hasta su análisis. Se determinaron las concentraciones de ABT-263 HPLC-MS/MS de fase reversa seguido de extracción líquida-líquida de las muestras de plasma. Se calculó el área bajo la curva (AUC) mediante el método trapezoidal a lo largo del curso temporal del estudio. Cada forma de dosificación se evaluó en un grupo con 5 perros; los valores que se informan son los promedio para cada grupo de perros.

b) Influencia de dosificación y aplicación a perros ayunados o alimentados

Se administraron las formulaciones 6 u 8 de ABT 263 según se define en la Tabla 1 a perros ayunados o alimentados en dosificaciones que corresponden a las cantidades de ABT-263 como se indican en la Figura 1 y en la Figura 2. Subsiguientemente, se determinaron las concentraciones plasmáticas de ABT-263 a partir de muestras de sangre tomadas en los puntos de tiempo indicados. En la Figura 1 y en la Figura 2, los símbolos abiertos y cerrados representa perros alimentados o ayunados, respectivamente. Los cuadrados, triángulos y círculos representan una dosis de 50 mg, 100 mg, o 200 mg de ABT-263, respectivamente.

Para ambas formulaciones, las concentraciones plasmáticas de ABT-263 fueron mayores cuando se administraron a perros alimentados. Este efecto fue más prominente a las mayores dosificaciones, de 100 mg y 200 mg. En los perros alimentados, se pudo observar una linealidad de dosis. Los valores de AUC de la Formulación 6 en perros ayunados fueron entre 40 y 60% menores que en perros alimentados. Cuando se administró la Formulación 8 los valores de AUC fueron aproximadamente 30% menores en perros ayunados.

c) Comparación de una formulación de base libre vs. una formulación de sal de HCl

Perros alimentados recibieron oralmente una de las siguientes dos

formulaciones como una cápsula que contiene Formulación 13 o Formulación 10 como se indica en la Tabla 1, equivalente a una cantidad de 50 mg de ABT-263.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de ABT-263 a partir de muestras de sangre que se tomaron en los puntos de tiempo como se indica en la 5 Figura 3, los que muestran la concentración plasmática media de cinco perros tratados con Formulación 13 o Formulación 10, respectivamente.

Los datos de biodisponibilidad que se obtuvieron a partir de este experimento se resumen en la Tabla 2 a continuación (mostrados como valor medio de 6 animales; desviación estándar entre paréntesis).

10 Tabla 2

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

C_{max}: concentración máxima de ABT-263 en plasma (unidad: µg/ml)

C_{max}/D: concentración máxima por dosis (unidad: µg/ml por mg/kg)

T_{max}: tiempo para concentración plasmática máxima (unidad: hora)

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática (unidad: µg•hora/ml)

15 AUC/D: área bajo la curva por dosis (unidad: µg•hora/ml por mg/kg)

F: biodisponibilidad promedio (unidad: %)

Ejemplo 3: Estabilidad en el Almacenamiento

Se determinó la estabilidad de almacenamiento para formulaciones seleccionadas (6 y 8 de acuerdo a la Tabla 1). Se mantuvieron las formulaciones 20 en recipientes cerrados en condiciones ambiente (aproximadamente entre 19°C y 25°C a HR de 60% o menos). Se determinó el contenido de ABT-263 y el

contenido de productos de degradación del ingrediente activo incluyendo sulfóxidos al comienzo del periodo de almacenamiento (valor inicial) y luego de 4 meses mediante separación por HPLC (o UPLC) y detección con un detector UV/VIS. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

5 Tabla 3

Formulación	6	8
Contenido (inicial)	97,8%	97,0%
Productos de degradación (inicial)	1,07%	0,93%
Contenido (luego de 4 meses)	96,7%	98,9%
Productos de degradación (luego de 4 meses)	1,16%	0,96%

Las formulaciones fueron químicamente estables ya que el contenido y los niveles de impurezas permanecieron sin cambios ante el almacenamiento.

Ejemplo 4: Determinación de formación de sulfóxidos

Se evaluó a las formulaciones 2, 3, 12, 4, 9, 11, 10, 13 y 14 según se
10 definen en la Tabla 1, para formación de sulfóxidos en un estudio de estabilidad
acelerado, usando exposición en un placa abierta a una humedad relativa de
40°C/75%. Se determinó el contenido de sulfóxidos al comienzo del experimento
(menos de 0,8% en todos los casos), luego de 1 semana, 3 semanas y 6 semanas
para las formulaciones a las que se hace referencia en la Figura 4, y en puntos de
15 tiempo elegidos entre 4 semanas, 5 semanas y 7 semanas para las formulaciones
a las que se hace referencia en la Figura 5.

Los datos que se muestran en la Figura 4 indican que las temperaturas de extrusión más bajas causan menores contenidos de sulfóxidos. También se

observaron niveles de sulfóxidos comparativamente bajos en las formulaciones a las que se hace referencia en la Figura 5, todas las cuales se extruyeron a temperaturas de 135°C o menos. Los contenidos de sulfóxido se incrementaron más significativamente con las formulaciones 2 y 4, las cuales contienen 5 polisorbato 20. Por lo tanto, la inclusión de polisorbato 20 parece promover la formación de sulfóxidos.

En un segundo experimento, se determinó la formación de sulfóxidos en muestras que se mantuvieron en botellas de HDPE cerradas de 1,5 oz a una humedad relativa de 40°C/75 por ciento. Los resultados se muestran en la Figura 6 10 y la Figura 7.

Ejemplo 5: Cristalinidad de extrudados de ABT-263

La formulaciones 9, 2, 13 y 14 como se definen en la Tabla 1 se fabricaron, usando los parámetros de proceso como se indican en la Tabla 4 más adelante. Se evaluaron los extrudados para presencia de ingrediente activo cristalino 15 mediante microscopía de polarización.

Tabla 4

Formulación	10	13	14	15
Parámetros de procesos:				
Tasa de alimentación	0,5 kg/hora	1,0 kg/hora	1,0 kg/hora	0,5 kg/hora
Temperatura	135°C	125°C	130°C	130°C
Datos de procesos:				
Cristalinidad	detectado	no detectado	no detectado	no detectado

Ejemplo 6: Cristalinidad de extrudados de ABT-263 ante almacenamiento prolongado

Se mantuvieron diferentes extrudados, como se indican en la Tabla 5, en condiciones de envejecimiento acelerado en placas abiertas o botellas cerradas.

- 5 En los puntos de tiempo indicados, se evaluó la presencia de ingrediente activo cristalino mediante microscopia de polarización.

Tabla 5: Estabilidad Física (cristalinidad)

Tiempo	0 semanas	1 semana	3 semanas	6 semanas	1 mes
Condiciones de almacenamiento		placa abierta 40°C/75% HR			botellas de HDPE de 1,5 oz cerradas, 40°C/75% de HR
2	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)
3	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)
12	no detectado	no detectado	no detectado	no detectado	no detectado
4	no detectado	detectado (+)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)
9	detectado (+)	no detectado	no detectado	detectado (+)	detectado (+)
11	detectado (+)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)	detectado (++)
10	detectado (+)	detectado (+)	detectado (+)	detectado (+)	detectado (+)
13	no detectado	no detectado	no detectado	no detectado	no detectado
14	no	no	no	no	no detectado

	detectado	detectado	detectado	detectado	
--	-----------	-----------	-----------	-----------	--

(+) pocos cristales detectados

(++) numerosos cristales detectados

Ejemplo 7: Fabricación de tabletas

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo un extrudado a partir de los ingredientes de producto de dispersión sólida que se listan en la Tabla 6 más adelante. Se molieron los extrudados del Ejemplo 1 y se mezcló el polvo con los excipientes de tableteo que se listan en la Tabla 6. Se usó una prensa para tabletas de bocado simple para preparar tabletas que contiene 50 mg de ABT-263.

Tabla 6: Composición de tabletas

Formulación	16	17	18
Extrudado (ABT-263 base libre : Copovidona: Vitamina E-TPGS: Dióxido de Silicona Coloidal 10:79:10:1)	98%	83%	83%
Croscarmelosa de Sodio			15%
Manitol		15%	
Dióxido de Silicona Coloidal	1,0%	1,0%	1,0%
Estearil fumarato de sodio	1,0%	1,0%	1,0%
Total de masa de tabletas	510,2 mg	602,4 mg	602,4 mg

10 Se sumergieron las tabletas en HCl 0,1N a una temperatura de 37°C (para imitar las condiciones del estómago) y se agitaron mediante rotación de paletas a una velocidad de 75 giros por minutos (rpm). Se determinó la cantidad de ABT-263 liberado a diferentes puntos de tiempo mediante HPLC-UV/VIS. Los resultados se

muestran en la Figura 8.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il) metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato de la misma.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en solubilizantes no iónicos, solubilizantes aniónicos y combinaciones de los mismos.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, y en donde el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sulfatos de alquilo, alquilcarboxilatos, alquilbenzol sulfatos y sulfonatos de alcano secundarios.
4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos de tocoferilo que tienen un grupo polialquilenglicol,

ésteres de sorbitan ácido graso y ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso.

5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de alfa tocoferil polietilenglicol succinato, monolaurato de sorbitan y polioxietilen monolaurato de sorbitan.
6. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable.
7. La forma de dosificación de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de sorbitan ácido graso, ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso y alfa tocoferil polietilenglicol succinato; y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene un solvente no volátil para el principio farmacéuticamente activo, en donde dicho solvente es líquido a temperatura ambiente.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho solvente no volátil es propilenglicol.
10. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona.
11. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo.

12. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en la base libre, la sal de sodio y la sal de diclorhidrato de N-(4-(4-
5 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-
(((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, y combinaciones de los mismos.
13. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene al menos un aditivo que se elige de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes espesantes y lubricantes.
- 10 14. La forma de dosificación de la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE el producto de dispersión sólida comprende entre aproximadamente 0,5 y 40% en peso del principio farmacéuticamente activo, entre 40 y 97,5% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, entre 2 y 20% en peso de dicho al menos un solubilizante, y entre 0 y 15% en peso de
15 aditivos.
15. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende menos de 1,5% en peso de productos de descomposición con sulfóxido del ingrediente activo, en relación al peso del ingrediente activo.
16. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE
20 comprende menos de 1,2% en peso de productos de descomposición con sulfóxido del ingrediente activo, en relación al peso del ingrediente activo.
17. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende menos de 0,9% en peso de productos de descomposición con sulfóxido del ingrediente activo, en relación al peso del ingrediente activo.

18. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el producto de dispersión sólida es una mezcla procesada por fusión, solidificada.
19. Un método para tratar un trastorno proliferativo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar la forma de dosificación de la reivindicación 1 a un sujeto que lo necesite.
20. El método de la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno proliferativo se selecciona a partir de tumores y cánceres.
21. El método de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o del cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de huesos, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer de testículo, cáncer hepatocelular (hepático y de ducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor de cerebro primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en células T o células B,

- melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma de células madre de cerebro, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y combinaciones de los mismos.
- 5
- 10 22. Un proceso para preparar una forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende:
- (a) preparar una mezcla fundida homogénea del principio farmacéuticamente activo o una sal, hidrato o solvato del mismo, el al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y el al menos un solubilizante, y
- 15
- (b) permitir que la mezcla fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.
23. El proceso de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE además comprende moler dicho producto de dispersión sólida y comprimir dicho producto de dispersión sólida en una tableta.
- 20
24. El proceso de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE además comprende moler dicho producto de dispersión sólida y usar como relleno dicho producto de dispersión sólida para una cubierta de cápsula.

**FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL
DE UN INHIBIDOR DE LA FAMILIA Bcl-2**

RESUMEN

Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un producto de dispersión sólida que comprende N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-

- 5 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida o una sal, hidrato o solvato de la misma, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable. La invención además está dirigida a procesos para preparar la forma de dosificación farmacéutica y para usar la forma de dosificación para tratar trastornos
- 10 proliferativos.

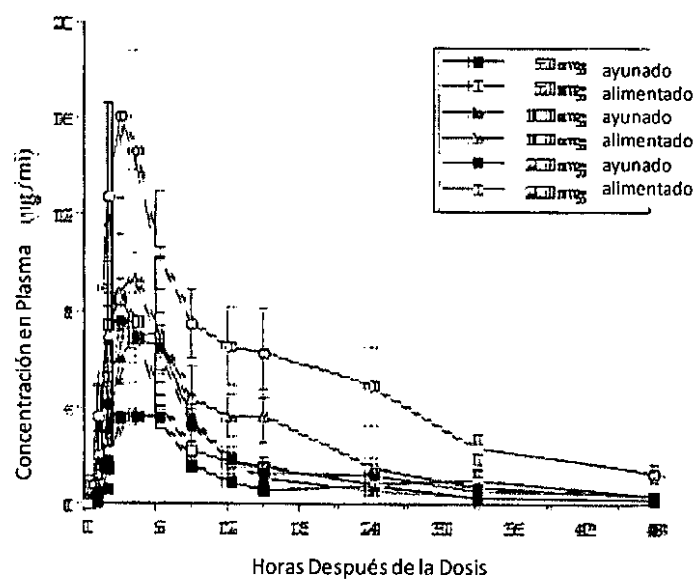


Figura 1

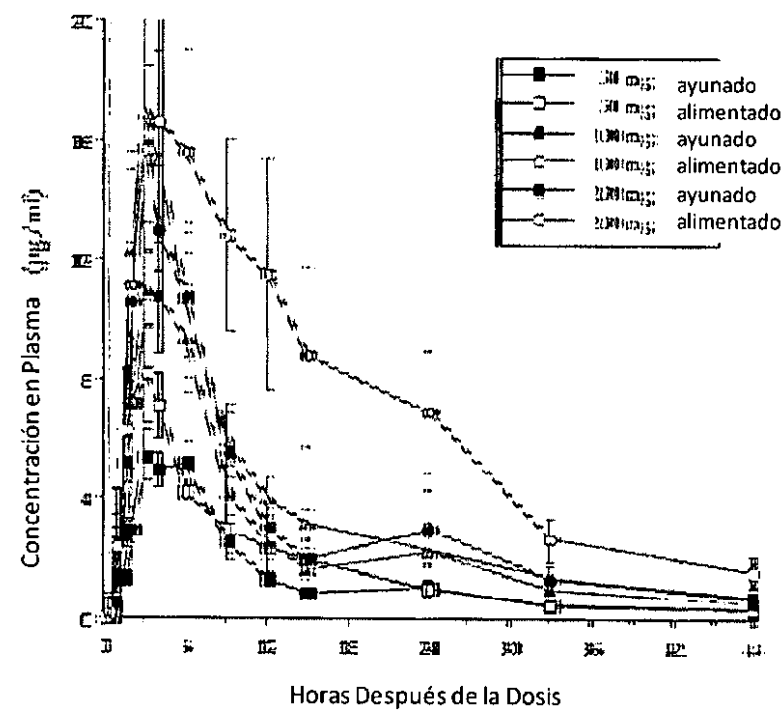


Figura 2

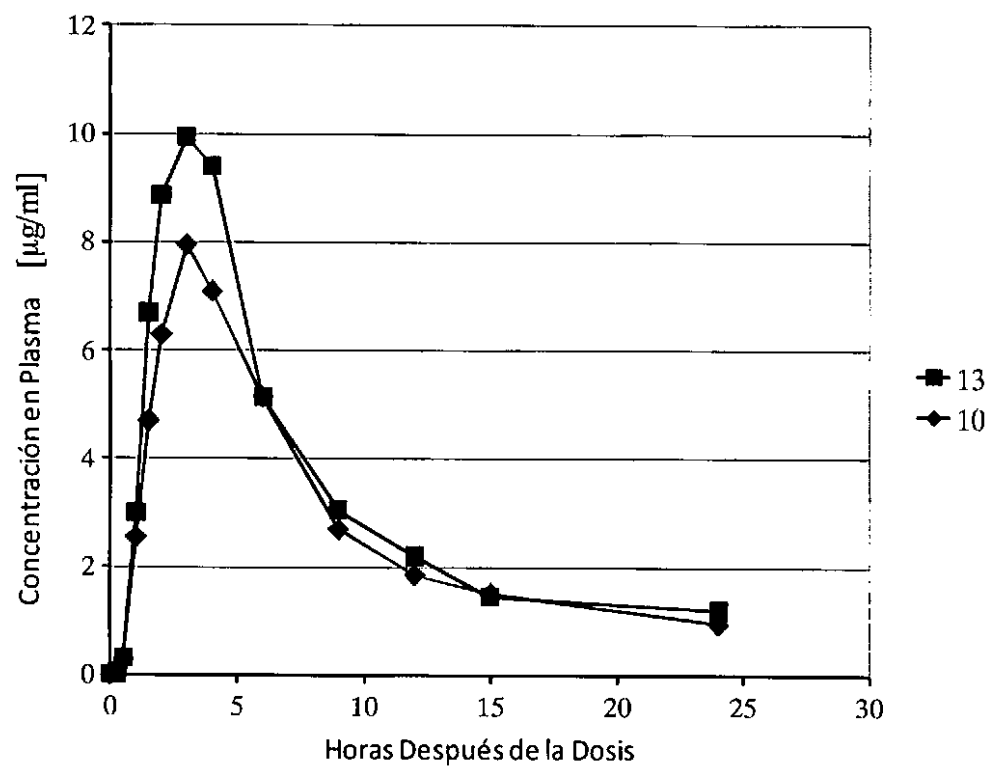


Figura 3

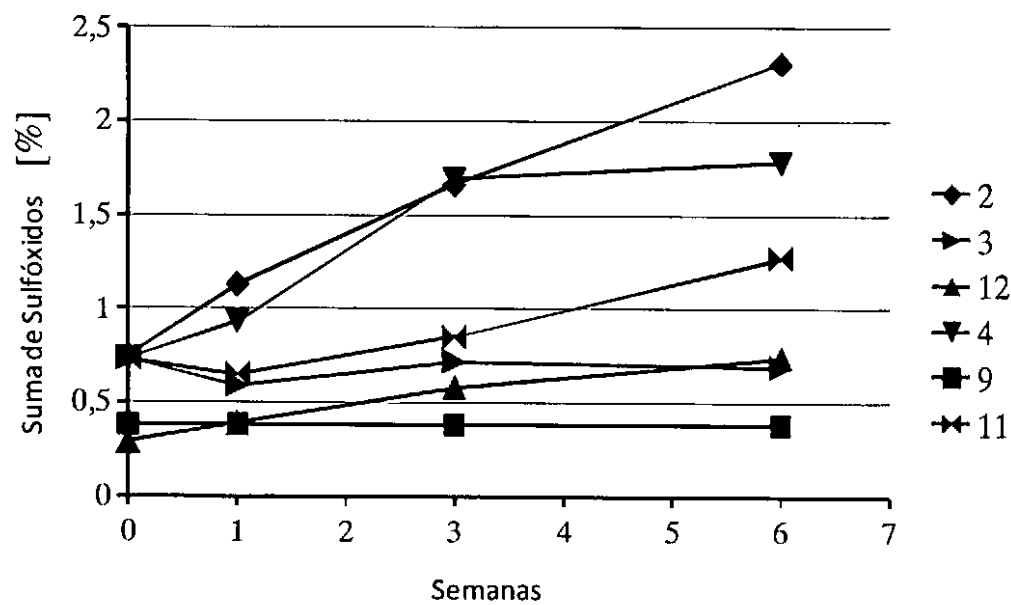


Figura 4

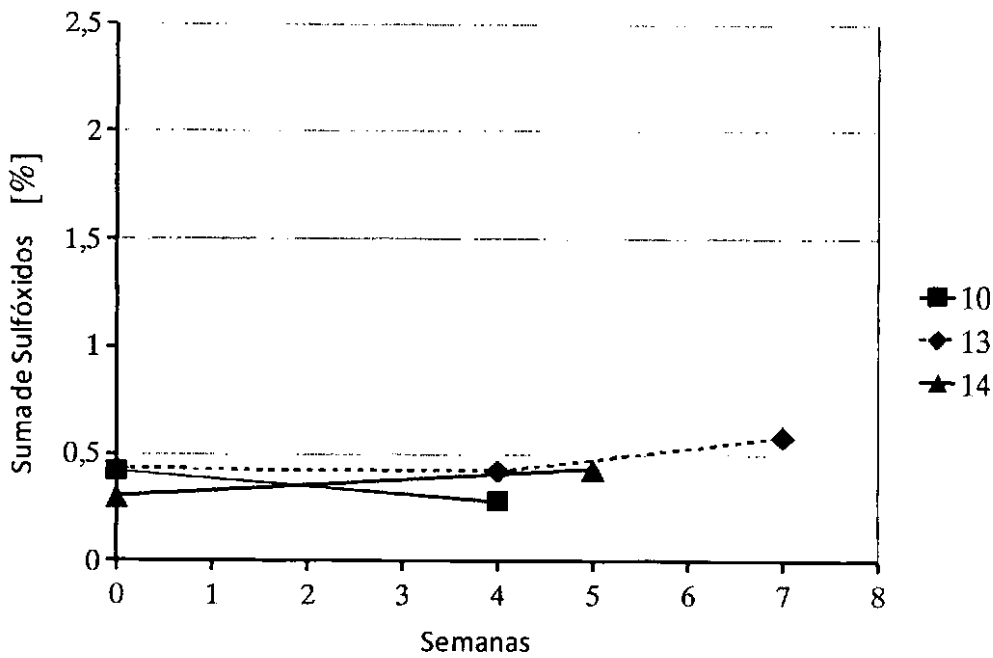


Figura 5

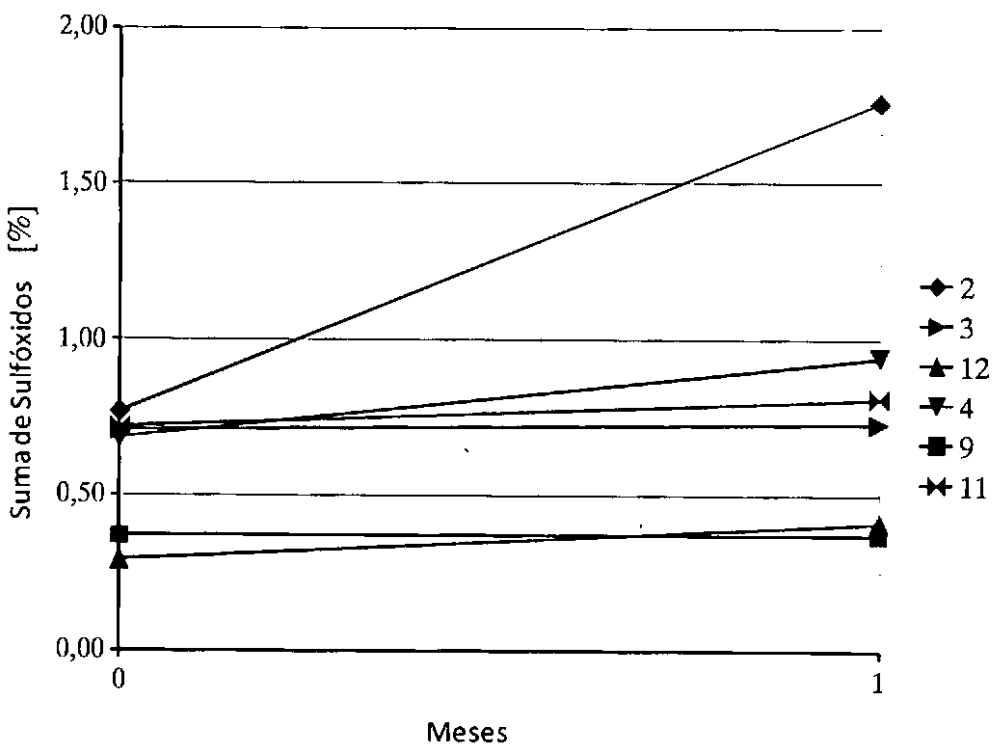


Figura 6

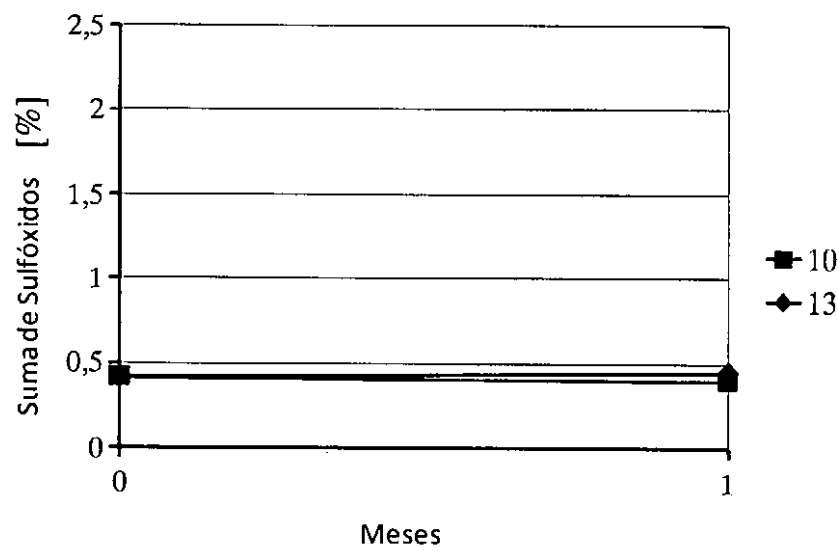
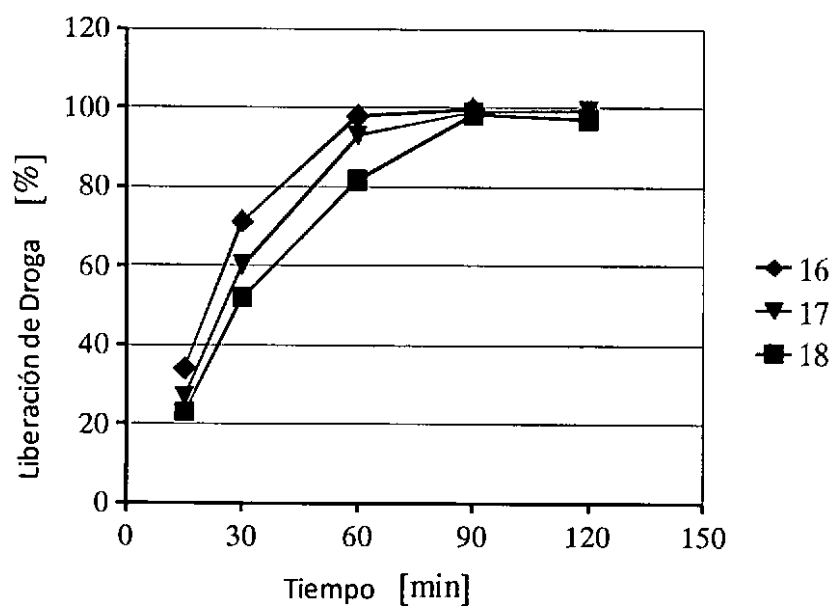


Figura 7



5 Figura 8

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____					
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s) ABBOTT GMBH & CO. KG					
(72) Inventor(es) CLAUDIA PACKHAEUSER, NORBERT STEIGER, BERND LIEPOLD, DRAZEN KOSTELAC, MARTIN KNOBLOCH					
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) Pais
		61/185.130		08/06/2009	US
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 16/12/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/06/2010				N° publicación: WO 2010/143074 A2	
No. de solicitud PCT/IB2010/001659					
(54) Título: FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA ADMINISTRACION ORAL DE UN INHIBIDOR DE LA FAMILIA Bcl-2					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ABBOTT GMBH & CO. KG	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad 61/185.130	32) Fecha 08/06/2009	(33) Pais US
		(72) Inventor(es) CLAUDIA PACKHAEUSER NORBERT STEIGER BERND LIEPOLD Y OTROS	
		(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/12/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/06/2010		N° publicación: WO 2010/143074 A2	
N° de solicitud PCT/IB2010/001659			
(54) Titulo: FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA ADMINISTRACION ORAL DE UN INHIBIDOR DE LA FAMILIA Bcl-2			

Reivindicación(es):

1. Una forma de dosificación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il) metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato de la misma.

2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en solubilizantes no iónicos, solubilizantes aniónicos y combinaciones de los mismos.

3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, y en donde el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sulfatos de alquilo, alquilcarboxilatos, alquilbenzol sulfatos y sulfonatos de alcano secundarios.

4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos de tocoferilo que tienen un grupo polialquilenglicol, ésteres de sorbitan ácido graso y ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso.

5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de alfa tocoferil polietilenglicol succinato, monolaurato de sorbitan y polioxietilen monolaurato de sorbitan.

6. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable.

7. La forma de dosificación de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que

consiste en ésteres de sorbitan ácido graso, ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso y alfa tocoferil polietilenglicol succinato; y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio.

8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene un solvente no volátil para el principio farmacéuticamente activo, en donde dicho solvente es líquido a temperatura ambiente.

9. La forma de dosificación de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho solvente no volátil es propilenglicol.

10. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona.

11. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo.

12. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en la base libre, la sal de sodio y la sal de diclorhidrato de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, y combinaciones de los mismos.

13. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene al menos un aditivo que se elige de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes espesantes y lubricantes.

14. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el producto de dispersión sólida comprende entre aproximadamente 0,5 y 40% en peso del principio farmacéuticamente activo, entre 40 y 97,5% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, entre 2 y 20% en peso de dicho al menos un solubilizante, y entre 0 y 15% en peso de aditivos.

15. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende menos de 1,5% en peso de productos de descomposición con sulfóxido del ingrediente activo, en relación al peso del ingrediente activo.

....



No. 11-180119- -00000-0000

Fecha: 2011-12-28 15:30:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 105



LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ 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
☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☒ 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

☐