

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC72231A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2016/053040	International filing date (<i>day/month/year</i>) 24 May 2016 (24-05-2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 4 June 2015 (04-06-2015)
Applicant PFIZER INC.		

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

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

☒

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

1. **Basis of the report**

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

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

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

c. ☐

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

2. ☐

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

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

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

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

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

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

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

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

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 4

☒

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/053040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/12 A61K9/20 A61K9/28 A61K31/519
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/022609 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CHEN YAN [US]; HUANG XIZHONG [US]; KIM SUNKYU [US]) 19 February 2015 (2015-02-19) page 29, paragraph 3 - page 31, paragraph 3 -----	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2016

Date of mailing of the international search report

12/08/2016

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/053040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015022609 A1	19-02-2015	AU 2014307633 A1	11-02-2016
		CA 2918190 A1	19-02-2015
		EP 3033086 A1	22-06-2016
		KR 20160041920 A	18-04-2016
		US 2016184311 A1	30-06-2016
		WO 2015022609 A1	19-02-2015

(10) International Publication Number
WO 2016/193860 A1(43) International Publication Date
8 December 2016 (08.12.2016)

(51) International Patent Classification:

A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2016/053040

(22) International Filing Date:

24 May 2016 (24.05.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/171,177 4 June 2015 (04.06.2015) US
62/332,973 6 May 2016 (06.05.2016) US

(71) Applicant: **PFIZER INC.**, [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors: **IBRAHIM, Fady Makram Louiz**; 32 Upper Pattagansett Road, #19, Easy Lyme, CT 06333 (US). **MULLARNEY, Matthew Patrick**; 9 Valley View Drive, Niantic, CT 06357 (US). **SHANKER, Ravi Mysore**; 24 Lambs Way, Stonington, CT 06378 (US). **SPONG, Barbara Rodriguez**; 172 Turkey Hill Road, Haddam, CT 06348 (US). **WANG, Jian**; 12 Lafata Lane, Killingworth, CT 06419 (US).

(74) Agents: **WALDRON, Roy F.** et al.; PFIZER INC., 235 East 42nd Street, MS 235/9/S20, New York, NY 10017 (US).

(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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

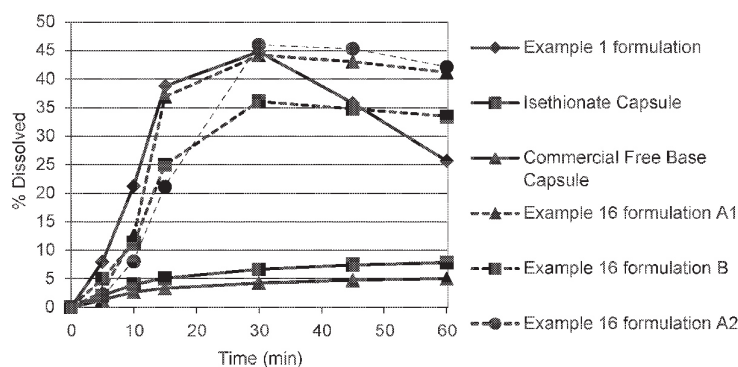
- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

(54) Title: SOLID DOSAGE FORMS OF PALBOCICLIB

FIG. 4



(57) Abstract: The present invention relates to solid dosage forms of palbociclib comprising a water-soluble acid. The dosage forms described herein have desirable pharmacokinetic characteristics.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2016/053040

International filing date (day/month/year)
24.05.2016

Priority date (day/month/year)
04.06.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K47/12 A61K9/20 A61K9/28 A61K31/519

Applicant
PFIZER INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Toulacis, C

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1 WO 2015/022609 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CHEN YAN [US]; HUANG XIZHONG [US]; KIM SUNKYU [US]) 19 February 2015 (2015-02-19)

Claims 1-20

(N)

A solid dosage form comprising from about 10 wt% to about 35 wt% of palbociclib, from about 5 wt% to about 25 wt% of a water-soluble acid selected from the group consisting of succinic acid, malic acid and tartaric acid, and a pharmaceutically acceptable carrier, is not disclosed in the document cited in the search report.

(IS)

The object of the present application is to provide a dosage form of palbociclib having favorable dissolution and pharmacokinetic profiles, which also demonstrate good storage stability (description; page 2, lines 1-13).

Said object has been achieved by a solid dosage form according to claim comprising the defined amounts of palbociclib and a water-soluble acid selected from the group consisting of succinic acid, malic acid and tartaric acid (See Examples 1-19; Tables 1-20).

Document D1 discloses in general pharmaceutical compositions of palbociclib and an anti-hormonal agent (See D1; claims 1-5; page 29, paragraph 3 to page 30, paragraph 2).

Document D1 does not suggest the use of the defined water-soluble acids and the amounts according to present claim 1, in order to solve the problem posed.

Moreover the present Application provides comparative data wherein it is shown that other water-soluble acids fail to provide the desired effects (See Fig. 1-4)

(IA)

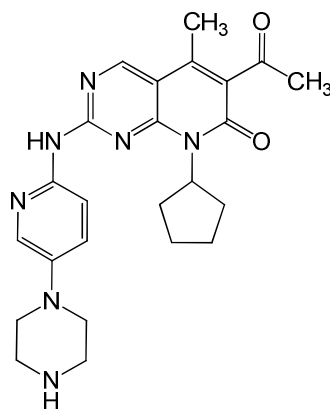
The industrial applicability is beyond any doubt.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE PALBOCICLIB**ANTECEDENTES DE LA INVENCION****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona (en adelante palbociclib), que tienen características farmacocinéticas deseadas que exhiben estabilidad en almacenamiento y propiedades de disolución favorables.

DESCRIPCIÓN DEL ARTE RELACIONADO

Palbociclib es un inhibidor potente y selectivo de CDK4 y CDK6, que tiene la estructura:



Palbociclib se describe en *WHO Drug Information*, vol. 27, N.º 2, página 172 (2013). Palbociclib y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este se describen en la publicación internacional N.º WO 2003/062236 y patentes estadounidenses N.ºs 6.936.612, 7.208.489 y 7.456.168; publicación internacional N.º WO 2005/005426 y patentes estadounidenses N.ºs 7.345.171 y 7.863.278; publicación internacional N.º WO 2008/032157 y patente estadounidense N.º 7.781.583; y publicación internacional N.º WO 2014/128588. Los contenidos de cada una de las referencias anteriores se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Palbociclib está aprobado en los Estados Unidos de América para el tratamiento contra cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormonas (HR) o sin factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) en combinación con letrozol como tratamiento endocrino inicial o en combinación con fulvestrant después de la progresión de la enfermedad en el tratamiento endocrino. El fármaco es comercializado por Pfizer bajo el nombre comercial IBRANCE® en forma

de una forma de dosificación en cápsula de liberación inmediata (IR) que comprende palbociclib como una base libre para administración oral.

Palbociclib es un compuesto dibásico y tiene dos grupos básicos con pKa de aproximadamente 7,3 (el nitrógeno secundario de la piperazina) y 4,1 (el nitrógeno de la piridina). La solubilidad de la base libre de palbociclib es dependiente del pH. Palbociclib es hidrosoluble a pH bajo (2,1-4,5), mientras que la solubilidad disminuye drásticamente a medida que el pH aumenta por encima de 4,5. Palbociclib tiene baja hidrosolubilidad (9 µg/ml) a pH 7,9. La administración concomitante de agentes que aumentan el pH gástrico puede alterar la solubilidad y absorción de las formulaciones de base libre de palbociclib.

La absorción y biodisponibilidad de un agente terapéutico puede verse afectada por varios factores cuando se dosifica por vía oral, lo que incluye si el sujeto se encuentra o no en ayunas, y el uso de determinados medicamentos, tales como inhibidores de la bomba de protones (PPI) o antagonistas del receptor H2, así como determinadas afecciones. Los compuestos que tienen solubilidad dependiente del pH, en particular, compuestos básicos, pueden exhibir propiedades farmacocinéticas no deseadas, tales como baja absorción y/o biodisponibilidad reducida, que pueden producir variabilidad interpaciente e intrapaciente significativa.

Aún existe la necesidad de descubrir formas de dosificación mejoradas de palbociclib que tienen perfiles de disolución y farmacocinéticos favorables, que también muestran buena estabilidad en almacenamiento. Se descubrió sorprendentemente que las formas de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención demuestran excelente estabilidad en almacenamiento y proporcionan una administración sustancialmente independiente del pH de palbociclib sin efectos alimentarios significativos o interacciones adversas con PPI.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación, cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de 10 mM de amortiguador de acetato pH 5,5 a 37 °C en un aparato de paletas giratorias USP 2, en donde las paletas giran a 50 rpm, disuelve: (a) no menos de 35 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 45 % de palbociclib

en 30 minutos; (c) no menos de 55 % en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En un tercer aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación, cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de 50 mM de amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M a 37 °C en un aparato de paletas giratorias USP 2, en donde las paletas giran a 50 rpm, disuelve: (a) no menos de 15 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 20 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En algunas formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación, cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de 50 mM de amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M a 37 °C en un aparato de paletas giratorias USP 2, en donde las paletas giran a 50 rpm, disuelve: (a) no menos de 20% de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 30% de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación, cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de 50 mM de amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M a 37 °C en un aparato de paletas giratorias USP 2, en donde las paletas giran a 50 rpm, disuelve: (a) no menos de 40% de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 35% de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación: (a) tiene una media de la relación ingestión de alimentos/ayuno del área debajo de la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo (AUC) de alrededor de 0,8 a alrededor de 1,25 después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) tiene una media de la relación ingestión de alimentos/ayuno de la concentración plasmática máxima (C_{max}) de alrededor de 0,8 a alrededor de 1,25 después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

En un quinto aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en

donde la forma de dosificación: (a) proporciona una media de AUC en ayunas en el rango de 80 % a 125 % de la media de AUC en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (b) proporciona una media de C_{max} en ayunas en el rango de 80 % a 125 % de la media de C_{max} en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

En un sexto aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación: (a) proporciona una media de AUC en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el rango de 80 % a 125 % de la media de AUC en ausencia de PPI después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) proporciona una media de C_{max} en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el rango de 80 % a 125 % de la media de C_{max} en ausencia de PPI después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b). En algunas de esas formas de realización, el PPI es rabeprazol.

En un séptimo aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación exhibe menos de 0,3 % en peso de aducto ácido después de almacenarla durante 96 días a 30 °C y 75 % de humedad relativa (RH).

En un octavo aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación exhibe menos de 1,0 % en peso de aducto ácido después de almacenarla durante 2 años a 30 °C y 75 % de RH.

En un noveno aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en donde la forma de dosificación exhibe menos de 0,05 % en peso de aducto ácido después de almacenarla durante 1 año a 25 °C/60 % de RH. En algunas de esas formas de realización, la forma de dosificación se envasa con un recipiente desecador en una botella usando sellado por termoinducción.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos de la invención, el ingrediente farmacéutico activo (API), palbociclib, comprende de alrededor de 10 % a alrededor de 35 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización específicas, palbociclib comprende alrededor de 20 % en peso de la forma de

dosificación.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos de la invención, el ácido hidrosoluble comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 40 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización particulares, el ácido hidrosoluble comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 25 % en peso de la forma de dosificación. En otras formas de realización, el ácido hidrosoluble comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 15 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización más particulares, el ácido hidrosoluble comprende alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación.

En algunas de esas formas de realización, el ácido hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico. En formas de realización específicas, el ácido hidrosoluble es ácido succínico. En otras formas de realización, el ácido hidrosoluble es ácido málico. En otras formas de realización, el ácido hidrosoluble es ácido tartárico.

En una forma de realización preferida de cada uno de los aspectos descritos en la presente, la forma de dosificación sólida de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 35 % en peso de palbociclib, de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 25 % en peso de ácido hidrosoluble seleccionado del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En formas de realización particulares, el ácido hidrosoluble es ácido succínico. En algunas de esas formas de realización, la forma de dosificación sólida comprende alrededor de 20 % en peso de palbociclib, alrededor de 10 % en peso de ácido succínico y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos descritos en la presente, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende uno o más de los siguientes excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico: diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes deslizantes y tensioactivos. Tales excipientes se pueden incorporar en forma de comprimidos de manera intragranular (IG) o extragranular (EG), y los comprimidos pueden comprender los mismos excipientes o excipientes diferentes como componentes intragranulares o extragranulares. Por ejemplo, una formulación en comprimido puede comprender un lubricante intragranular, un lubricante extragranular o un lubricante intragranular y extragranular que pueden ser iguales o diferentes.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos descritos en la presente, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende al

menos un diluyente, en donde el diluyente comprende alrededor de 50 % en peso a alrededor de 75 % en peso de la forma de dosificación sólida. En algunas formas de realización, el portador comprende al menos un diluyente seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, xilitol, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico. En formas de realización específicas, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunas de esas formas de realización, el diluyente es celulosa microcristalina.

En otras formas de realización de cada uno de los aspectos descritos en la presente, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende un lubricante, en donde el lubricante comprende de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación sólida. En algunas formas de realización, el portador comprende al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc y estearil fumarato de sodio. En formas de realización específicas, el lubricante es estearato de magnesio, que se puede incluir en forma intragranular, extragranular o ambas. En otras formas de realización, el lubricante es estearil fumarato de sodio. Otras formas de realización comprenden estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio como lubricantes, que se pueden incluir en forma intragranular, extragranular o ambas.

En formas de realización adicionales de cada uno de los aspectos descritos en la presente, el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende al menos un desintegrante, en donde el desintegrante comprende de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación sólida. En algunas formas de realización, el portador comprende al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio y glicolato de almidón sódico. En formas de realización específicas, el desintegrante es crospovidona.

En formas de realización frecuentes de cada uno de los aspectos descritos en la presente, la forma de dosificación sólida de la invención se encuentra en forma de un comprimido. En algunas formas de realización, el comprimido está recubierto con una película. En algunas formas de realización, el comprimido es un comprimido de una capa. En otras formas de realización, el comprimido es un comprimido de dos capas. En formas de realización particulares, los comprimidos de la invención comprenden palbociclib en la cantidad de 25 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg. En formas de realización específicas, los comprimidos de la invención comprenden palbociclib en

la cantidad de 125 mg.

En formas de realización frecuentes de cada uno de los aspectos de la invención, la forma de dosificación sólida es en forma de un comprimido. En algunas formas de realización, el comprimido es un comprimido de una capa. En otras formas de realización, el comprimido es un comprimido de dos capas.

En algunas formas de realización de los aspectos y las formas de realización descritas en la presente, la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 25 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg. En formas de realización específicas, la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 125 mg.

Cada forma de realización de la presente invención descrita en la presente se puede combinar con una o más formas de realización de la presente invención descritas en la presente que no son inconsistentes con las formas de realización con las que se combinan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Datos de disolución *in vivo* para formulaciones prototipo que comprenden ocho ácidos hidrosolubles de prueba (ácidos málico, maleico, succínico, fumárico, tartárico, tosílico, benzoico y bencensulfónico) a 37 °C en un pH 5,5, 10 mM de solución amortiguadora de acetato de sodio en un aparato USP 2 con paletas que giran a 50 rpm.

Figura 2. Datos de disolución *in vivo* para formulaciones prototipo que comprenden ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico a 37 °C en un pH 5,5, 10 mM de solución amortiguadora de acetato de sodio en un aparato USP 2 con paletas que giran a 50 rpm.

Figura 3. Datos de disolución *in vitro* en estado de no sumidero para formulaciones prototipo que comprenden ácido succínico a 37 °C en un pH 6,5, 50 mM de solución amortiguadora de fosfato que contiene NaCl + 0,1 M, en un aparato USP 2 con paletas que giran a 50 rpm.

Figura 4. Datos de disolución *in vitro* en estado de no sumidero para formulaciones A1, A2 y B a 37 °C en un pH 6,5, 50 mM de solución amortiguadora de fosfato que contiene NaCl + 0,1 M, en un aparato USP 2 con paletas que giran a 50 rpm.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se puede comprender con mayor facilidad mediante la referencia a la siguiente descripción detallada de las formas de realización preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos en ella. Cabe destacar que la terminología que

se usa en la presente tiene como finalidad describir solamente formas de realización específicas y no pretende limitarlas. Además, cabe destacar que a menos que se defina específicamente en la presente, la terminología usada en la presente tiene el fin de darle su significado tradicional como se conoce en el estado de la técnica.

Como se usan en la presente, la forma singular “un”, “una” y “el/la” incluye las referencias en plural, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, “un” excipiente incluye uno o más excipientes.

La expresión “alrededor de” significa tener un valor que se encuentra dentro de un estándar de error aceptado de la media, cuando es considerado por una persona del oficio de nivel medio. Con frecuencia, la expresión “alrededor de” se refiere a $\pm 15\%$, preferentemente, $\pm 10\%$, y con mayor preferencia, $\pm 5\%$ del valor o rango al que se refiere. Por ejemplo, “alrededor de 10 % en peso” significa 10 % en peso $\pm 1,5\%$ en peso, preferentemente, 10 % en peso $\pm 1\%$ en peso, y con mayor preferencia, 10 % en peso $\pm 0,5\%$ en peso.

A menos que se indique lo contrario en la presente, palbociclib se refiere a la forma de base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ona, que puede estar presente en forma cristalina o amorfa, o una mezcla de formas amorfas y cristalinas.

La absorción de fármacos administrados por vía oral puede verse afectada por cambios en el pH a medida que el fármaco pasa a través del tubo gastrointestinal (GI). La absorción puede ocurrir en diferentes ubicaciones a lo largo del tubo GI, por ejemplo, en el revestimiento de las mejillas o en el estómago, duodeno, yeyuno, íleon o colon. El pH difiere en cada sitio de absorción, con el pH del estómago (pH 1-3,5) que difiere significativamente del pH del intestino delgado (pH 4,5-8). Los fármacos que tienen solubilidad dependiente del pH se pueden precipitar de la solución a medida que el fármaco pasa a través del tubo GI, lo que produce variabilidad inter- o intrapaciente en el grado y/o la velocidad de absorción entre dosis o pacientes.

El pH del tubo GI también puede variar en función de si un paciente o sujeto se encuentra o no en ayunas. En general, el tiempo de residencia gástrico de un fármaco se encuentra más tiempo en presencia de alimentos que en ayunas. Si la biodisponibilidad de un fármaco se ve afectada significativamente por la presencia o ausencia de alimento en el tubo GI, se dice que el fármaco exhibe un “efecto alimentario”. La velocidad de vaciamiento gástrico también puede influir en la concentración del fármaco en solución disponible para la absorción en diferentes sitios a lo largo del tubo GI.

La coadministración de determinados medicamentos, así como las afecciones, tales como aclorhidria, también pueden afectar el pH del tubo GI. El uso de agentes reductores de la acidez, tales como inhibidores de la bomba de protones (PPI) o antagonistas del receptor H₂, puede producir un pH estomacal relativamente alto, que puede producir la disolución únicamente parcial de fármacos que tienen solubilidad dependiente del pH en el estómago. La disolución adicional del fármaco no disuelto se puede inhibir mediante baja solubilidad en el entorno con mayor pH del intestino superior. Esto puede producir la disolución no uniforme de fármacos que tienen solubilidad dependiente del pH, lo que aumenta el riesgo de interacciones fármaco-fármaco y, posiblemente, produce absorción disminuida y beneficio terapéutico reducido.

Un estudio en voluntarios sanos mostró que la exposición con tratamiento con palbociclib (125 mg administrados una vez por día como una cápsula de base libre) aumentó levemente en sujetos en ingestión de alimentos (AUC_{inf}, 23 %–27 %; C_{max}, 21 %–24 %) con respecto a sujetos en ayunas (AUC_{inf}, 39 %; C_{max}, 73 %), y la variabilidad PK se redujo considerablemente en ingestión de alimentos. Ruiz-Garcia et al., *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv146-iv164. 10.1093/annonc/mdu331. Debido a la variabilidad interpaciente reducida observada en ingestión de alimentos, se recomienda en el prospecto estadounidense que las cápsulas de base libre comerciales de palbociclib se tomen con alimentos.

Cuando se formula un compuesto en un comprimido u otra forma de dosificación sólida, es conveniente desarrollar una formulación que es estable en almacenamiento a temperaturas y niveles de humedad relativa por encima de aquellos generalmente usados. También se pueden buscar otras propiedades deseadas en una formulación, tales como disolución rápida para que el comprimido se disuelva rápidamente, y el fármaco está disponible para ser absorbido. En consecuencia, la buena estabilidad en almacenamiento y la disolución rápida eran, entre otras, características que se buscaron como características deseadas para la presente invención.

La disolución del fármaco representa un factor fundamental que afecta la velocidad de absorción sistémica. Una variedad de métodos *in vitro* se desarrollaron para evaluar las propiedades de disolución de formulaciones farmacéuticas, y la evaluación de disolución se usa a veces como un sustituto para la evaluación directa de la biodisponibilidad del fármaco. Véanse, por ejemplo, Emmanuel et al., *Pharmaceutics* (2010), 2:351-363 y las referencias allí citadas. La evaluación de

disolución mide el porcentaje de API que se liberó del producto farmacológico (es decir, comprimido o cápsula) y se disolvió en el medio de disolución en condiciones de evaluación controladas durante un período definido. Para mantener el estado de sumidero, la solubilidad de saturación del fármaco en el medio de disolución debería ser al menos tres veces la concentración del fármaco. Para compuestos de baja solubilidad, la disolución a veces se puede determinar en estado de no sumidero. La disolución se ve afectada por las propiedades de API (por ejemplo, tamaño de partícula, forma de cristal, densidad aparente), la composición del producto farmacológico (por ejemplo, carga de fármaco, excipientes), el proceso de fabricación (por ejemplo, fuerzas de compresión) y la estabilidad en condiciones de almacenamiento (por ejemplo, temperatura, humedad).

Los métodos para evaluar la estabilidad química en almacenamiento de las formas de dosificación sólidas en condiciones de envejecimiento acelerado se describieron en la literatura. Véanse, por ejemplo, S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; y S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, "Opportunities for Lean Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014).

Para las formas de dosificación sólidas de la presente invención, la formación de un aducto ácido de la porción piperazinilo de palbociclib y el ácido hidrosoluble es un degradante clave que se monitorea para evaluar la estabilidad en almacenamiento.

Como se describe adicionalmente en la presente, la presente invención proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y métodos para su producción y uso.

Las formas de dosificación sólidas incluyen, entre otras, comprimidos y cápsulas de liberación inmediata, comprimidos y cápsulas de liberación controlada (CR), formas de dosificación de rápida disolución, formas de dosificación masticables, sachets, etc. Preferentemente, la forma de dosificación de la presente invención es en forma de un comprimido, que incluye comprimidos de una capa o de dos capas.

Una "forma de dosificación sólida" de la presente invención es una forma de dosificación sólida aceptable desde el punto de vista farmacéutico que es segura para

la administración por vía oral a seres humanos, donde todos los excipientes en la forma de dosificación son aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en formulaciones orales, en otras palabras, son seguros para la ingestión del ser humano. En formas de realización frecuentes, la forma de dosificación sólida es un comprimido.

Como se usan en la presente, las expresiones "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refieren a una unidad físicamente diferenciada que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o dosificación unitaria puede ser en forma de comprimido, cápsula, sachet, etc. denominados en la presente "forma de dosis unitaria".

Como se usan en la presente, las expresiones "en ayunas" o "ayuno" se definen de la siguiente manera: el estado de dosificación que se define después de un ayuno durante la noche (en donde se produjo 0 ingestión calórica) de al menos 10 horas (es decir, ≥ 10 horas). Los sujetos pueden administrar la forma de dosificación con 240 ml de agua. No se deberían permitir alimentos durante al menos 4 horas después de la dosis. Se puede permitir agua según se desee, excepto una hora antes y después de la administración del fármaco.

Como se usan en la presente, las expresiones "ingestión de alimentos" o "no en ayunas" se definen de la siguiente manera: el estado de dosificación que se define después de un ayuno durante la noche (en donde se produjo 0 ingestión calórica) de al menos 10 horas; los sujetos entonces comienzan la comida recomendada. Los sujetos deberían comer esta comida en 30 minutos o menos; sin embargo, el producto farmacológico debería administrarse 30 minutos después del comienzo de la comida. El producto farmacológico puede administrarse con 240 ml de agua. No se deberían permitir alimentos durante al menos 4 horas después de la dosis. Se puede permitir agua según se desee, excepto una hora antes y después de la administración del fármaco.

Para evaluar la relación ingestión de alimentos/ayuno, se puede administrar una dosis única oral de palbociclib: 30 minutos después de una comida de alto contenido graso y calórico (~800–1000 calorías con 150, 250 y 500–600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente); 30 minutos después de una comida de bajo contenido graso y calórico (~400–500 calorías con 120, 250 y 28–35 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente); o entre comidas (1 hora después/2 horas antes) para una comida de contenido graso y calórico moderado (~500–700 calorías que consisten en 15 % de proteínas, 50 % de carbohidratos y

35 % de grasas).

Una comida de alto contenido graso y calórico se puede usar como la comida de prueba en la condición de ingestión de alimentos. Un ejemplo de comida de prueba de alto contenido graso sería dos huevos fritos en manteca, dos tiras de panceta, dos rebanadas de tostada con manteca, cuatro onzas de croquetas de papa y ocho onzas de leche entera.

El cálculo de la media del área debajo de la curva de concentración sérica con respecto al tiempo (AUC) es un procedimiento conocido en el campo farmacéutico y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986). Como se usa en la presente, AUC incluye el área debajo de la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero extrapolado hasta el tiempo infinito después de una dosis única o el área debajo de la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la finalización del intervalo de dosificación después de estado estacionario/múltiples dosis.

Además, los cálculos para C_{max} , $C_{min,ss}$, T_{max} y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) también son conocidos por las personas del oficio de nivel medio y se describen, por ejemplo, en Shargel, Wu-Pong y Yu, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2005).

Para determinar la media de la relación ingestión de alimentos/ayuno, la relación individual de la media del área debajo de la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo de palbociclib (por ejemplo, AUC_{0-inf}) en la ingestión de alimentos con respecto a la media del área debajo de la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo de palbociclib (por ejemplo, AUC_{0-inf}) en ayunas se calcula en primer lugar, y luego las relaciones individuales correspondientes se promedian juntas. De esta manera, se determina el promedio de cada relación individual correspondiente.

Los inhibidores de la bomba de protones (PPI) son una clase de fármacos conocidos que reducen la producción de ácido gástrico, y así modifican el pH gástrico. Los PPI representativos incluyen, por ejemplo, rabeprazol, omeprazol (que incluye las formas S y B, sales de Na y Mg), lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y similares.

Como se usa en la presente, la expresión "cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control" se refiere a la formulación en cápsula de IR comercial de palbociclib como se describe en el Ejemplo 11. Esta formulación, junto con una formulación de sal de isetonato (ISE) y una forma de dosificación en comprimido de base libre que no tiene el ácido hidrosoluble pero es, de otro modo, sustancialmente igual a la

formulación del Ejemplo 1, se puede denominar en la presente "controles".

"Prueba de disolución 1" se refiere a la siguiente prueba de formas de dosificación de palbociclib. La prueba de disolución se realiza en un aparato de paletas giratorias USP 2 estándar como se describe en United States Pharmacopoeia (USP) Dissolution Test Capítulo 711, Aparato 2. Las paletas se hacen girar a 50 rpm, y la forma de dosificación se agrega a 500 ml de 10 mM de amortiguador de acetato pH 5,5 a 37 °C. En los tiempos adecuados después del inicio de la prueba (por ejemplo, introducción de la forma de dosificación en el aparato), las alícuotas filtradas (generalmente, 1,5 ml) del medio de prueba se analizan para determinar la presencia de palbociclib mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Los resultados de la disolución se informan como el porcentaje de la dosis total de palbociclib evaluado disuelto en comparación con el tiempo.

"Prueba de disolución 2" se refiere a la siguiente prueba de formas de dosificación de palbociclib. La prueba de disolución se realiza en un aparato de paletas giratorias USP 2 estándar como se describe en United States Pharmacopoeia (USP) Dissolution Test Capítulo 711, Aparato 2. Las paletas se hacen girar a 50 rpm, y la forma de dosificación se agrega a 500 ml de 50 mM de amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M a 37 °C. En los tiempos adecuados después del inicio de la prueba (por ejemplo, introducción de la forma de dosificación en el aparato), las alícuotas filtradas (generalmente, 1,5 ml) del medio de prueba se analizan para determinar la presencia de palbociclib mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Los resultados de la disolución se informan como el porcentaje de la dosis total de palbociclib evaluado disuelto en comparación con el tiempo.

La expresión "granulación seca" significa el proceso para mezclar el producto activo a granel con al menos un excipiente. La mezcla luego se comprime, o se compacta, para formar un material comprimido o "compacto". Este material se puede descomponer para formar gránulos picando, moliendo o cortando hasta obtener partículas granuladas secas. De manera opcional, las partículas pueden procesarse adicionalmente. Los procesos de picar, moler o cortar implican una operación que reduce el tamaño del material comprimido, como se obtiene mediante la molienda u otras operaciones conocidas por la persona del oficio de nivel medio.

Como se usa en la presente, la expresión "hidrosoluble" en relación con el ácido presente en la composición se refiere a un ácido que tiene una solubilidad de al menos 0,2 % en peso en agua a 25 °C. El ácido hidrosoluble puede ser un ácido orgánico o inorgánico, y es preferentemente un ácido orgánico que tiene al menos un

valor pKa que es al menos una, preferentemente, al menos dos, unidades pK inferiores al pKa más alto de los grupos básicos presentes en el fármaco. En el caso del palbociclib, que tiene valores pKa de aproximadamente 4,1 y 7,3, el ácido tiene, preferentemente, una pKa de menos de 6,3, y con mayor preferencia, una pKa de menos de 5,3. Los ácidos orgánicos hidrosolubles incluyen, por ejemplo, ácidos C₂-C₈ o C₂-C₆ alifáticos mono o policarboxílicos y, preferentemente, ácidos C₄-C₆ alifáticos mono o policarboxílicos. Se prefieren, en particular, ácidos C₄-C₆ dicarboxílicos, que pueden ser saturados o insaturados.

Las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender un solo ácido hidrosoluble o pueden incluir una combinación de dos o más de tales ácidos. En determinadas formas de realización de la invención, el ácido hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico. En algunas formas de realización preferidas de la invención, el ácido hidrosoluble es ácido succínico.

El ácido hidrosoluble se puede combinar con el fármaco antes de la granulación o se puede incorporar en la forma de dosificación junto con excipientes extragranulares. En un comprimido de dos capas, el ácido hidrosoluble puede estar presente en la capa activa que contiene palbociclib, incorporado en una capa ácida separada, o se pueden incorporar ácidos hidrosolubles (que pueden ser iguales o diferentes) tanto en la capa activa como en la capa ácida.

Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que la presencia de un ácido en la forma de dosificación sólida en contacto directo con el fármaco aumenta la solubilización mediante una interacción entre palbociclib y el ácido. Las formas de dosificación sólidas de la invención proporcionan así una mayor concentración local del fármaco en la solución después de la administración oral a un sujeto, en comparación con la administración de formulaciones de palbociclib que no tienen el ácido hidrosoluble.

En algunas formas de realización, la forma de dosificación sólida de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en las condiciones de prueba de disolución 1 (amortiguador de acetato pH 5,5, 37 °C), disuelve: (a) no menos de 35 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 45 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 55 % en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras formas de realización, la forma de dosificación sólida de la invención en las condiciones de prueba de disolución 1 disuelve: (a) no menos de 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más de 50 % del palbociclib se disuelve en 15 minutos;

(b) no menos de 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 %, o más de 60 % del palbociclib se disuelve en 30 minutos; y/o (c) no menos de 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 % o 70 %, o más de 70 % del palbociclib se disuelve en 60 minutos.

En algunas formas de realización, la forma de dosificación sólida de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en los estados de no sumidero de la prueba de disolución 2 (amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M, 37 °C), disuelve: (a) no menos de 40% de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 35% de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras formas de realización, la forma de dosificación sólida de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente, en estado de no sumidero de la prueba de disolución 2 (amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M, 37 °C), disuelve: (a) no menos de 15 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 20 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras formas de realización en la prueba de disolución 2: (a) no menos de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más de 50 % del palbociclib se disuelve en 15 minutos; (b) no menos de 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más de 50 % del palbociclib se disuelve en 30 minutos; y/o (c) no menos de 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 %, o más de 40 % del palbociclib se disuelve en 60 minutos.

En otras formas de realización en la prueba de disolución 2: (a) no menos de 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más de 50 % del palbociclib se disuelve en 15 minutos; (b) no menos de 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más de 50 % del palbociclib se disuelve en 30 minutos; y/o (c) no menos de 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 %, o más de 40 % del palbociclib se disuelve en 60 minutos.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la forma de dosificación proporciona: (a) una media de la relación ingestión de alimentos/ayuno del área debajo de la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo (AUC) de alrededor de 0,8 a alrededor de 1,25 después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) una media de la relación ingestión de alimentos/ayuno de la concentración plasmática máxima (C_{max}) de alrededor de 0,8 a alrededor de 1,25 después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

En algunas formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la forma de dosificación proporciona: (a) una media de AUC en ayunas en el rango de 80 % a 125 % de la media de AUC en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) una media de C_{max} en ayunas en el rango de 80 % a 125 % de la media de C_{max} en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

En otras formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la forma de dosificación proporciona: (a) una media de AUC en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI), preferentemente, rabeprazol, en el rango de 80 % a 125 % de la media de AUC en ausencia de PPI después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) una media de C_{max} en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI), preferentemente, rabeprazol, en el rango de 80 % a 125 % de la media C_{max} en ausencia de PPI después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

En otras formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la forma de dosificación exhibe menos de 0,4 %, 0,35 %, 0,3 %, 0,25 %, 0,2 %, 0,15 % o 0,1 % en peso de aducto ácido después del almacenamiento durante 96 días a 30 °C y 75 % de humedad relativa (RH).

Aun en otras formas de realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la forma de dosificación exhibe menos de 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,1 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 % o 0,3 % en peso de aducto ácido después del almacenamiento durante 2 años a 30 °C y 75 % de RH.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos y las formas de realización de la invención, el ácido hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico. En formas de realización

específicas de cada uno de los aspectos y las formas de realización de la presente, el ácido hidrosoluble es ácido succínico. En otras formas de realización, el ácido hidrosoluble es ácido málico. En otras formas de realización, el ácido hidrosoluble es ácido tartárico.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos de la invención, el ácido hidrosoluble comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 40 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización particulares, el ácido hidrosoluble comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 25 % en peso de la forma de dosificación. En algunas formas de realización, el ácido hidrosoluble comprende alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 % en peso de la forma de dosificación.

En algunas formas de realización de cada uno de los aspectos de la invención, palbociclib comprende de alrededor de 10 % a alrededor de 35 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización específicas, palbociclib comprende alrededor de 20 % en peso de la forma de dosificación. En algunas formas de realización, el palbociclib comprende alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en peso de la forma de dosificación.

En formas de realización frecuentes de cada uno de los aspectos y las formas de realización de la presente, la forma de dosificación sólida es un comprimido, preferentemente, un comprimido formado mediante granulación seca. En algunas de esas formas de realización, el comprimido es un comprimido de dos capas. En formas de realización particulares, el comprimido de dos capas comprende: (a) una capa activa que comprende palbociclib y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y (b) una capa ácida que comprende un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el comprimido de dos capas comprende: (a) una capa activa que comprende palbociclib, un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y (b) una capa ácida que comprende un ácido hidrosoluble y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde el ácido hidrosoluble en la capa activa puede ser igual o diferente que el ácido hidrosoluble en la capa ácida. En una forma de realización específica, el ácido hidrosoluble en la capa activa es ácido succínico, y el ácido hidrosoluble en la capa ácida es ácido tartárico.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de dosificación sólida de cualquiera de los aspectos y las formas de

realización descritos en la presente. En formas de realización particulares, el cáncer es cáncer de mama. En algunas de esas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama con receptor de hormonas (HR+). En algunas de esas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama con receptor de estrógeno (ER+). En algunas de esas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama sin receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-). En otras de esas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER+). En otras formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado o metastásico, que puede caracterizarse como HR+, HER2- o ER+, HER2-.

Palbociclib se puede administrar solo o en combinación con otros fármacos, en particular, inhibidores de aromatasa, por ejemplo, letrozol, fulvestrant o exemestano, y generalmente se administra como una formulación junto con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El término "excipiente" describe cualquier ingrediente que no sea palbociclib o una sal de este.

Palbociclib se puede administrar por vía oral. La administración oral puede incluir tragar, de manera que el compuesto ingrese al tubo gastrointestinal, o la administración puede ser bucal o sublingual, de manera que el compuesto ingrese en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación de la invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto administrado que aliviará, en cierto grado, uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente, detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir, en cierta medida, (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente, detener) el crecimiento tumoral o la capacidad de invasión tumoral y/o (4) aliviar en cierta medida (preferentemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados al cáncer.

Como se usa en la presente, "sujeto" se refiere a un ser humano o un animal. En algunas formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un paciente que tiene una condición patológica. En otras formas de realización, el sujeto puede ser un voluntario sano.

Como se usa en la presente, el término "tratar", a menos que se indique lo

contrario, significa revertir, aliviar, inhibir la progresión o prevenir el trastorno o la afección al que se refiere dicho término, o uno o más síntomas del trastorno o de la afección. Como se usa en la presente, el término "tratamiento", a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar, tal como se definió recién. El término "tratar" también incluye el tratamiento de un sujeto con adyuvante o neoadyuvante. Palbociclib se puede administrar solo o en combinación con un inhibidor de aromatasa, tal como letrozol, fulvestrant o exemestano.

Como se usa en la presente, "cáncer" se refiere a cualquier tumor o crecimiento maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal. Como se usa en la presente, "cáncer" se refiere a tumores sólidos denominados de acuerdo con el tipo de células que los forman (por ejemplo, cáncer de mama), y cáncer de la sangre, de la médula ósea o del sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, entre otros, sarcomas y carcinomas. Los ejemplos de tipos de cáncer de la sangre incluyen, entre otros, leucemias, linfomas y mieloma. El término "cáncer" incluye, entre otros, un cáncer primario que se origina en un sitio específico en el cuerpo, un cáncer metastásico que se esparció desde el lugar en que se inició a otras partes del cuerpo, una recurrencia desde el cáncer primario original después de la remisión, y un segundo cáncer primario, que es un cáncer primario nuevo en una persona con antecedentes de cáncer de un tipo diferente.

Más específicamente, algunos ejemplos de cáncer en relación con la presente invención incluyen, entre otros, cáncer de mama, preferentemente, en combinación con un inhibidor de aromatasa. Por ejemplo, el cáncer puede ser cáncer de mama con receptor de hormona (HR+) y, en particular, cáncer de mama con receptor de estrógeno (ER+). En algunas formas de realización, el cáncer de mama ER+ es cáncer de mama sin factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). En otras formas de realización, el cáncer es cáncer de mama ER+, HER2- metastásico avanzado, en donde el fármaco se administra en combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, caramelos (que incluyen caramelos con relleno líquido), sachets y similares. En un aspecto preferido de la invención, la forma de dosificación proporcionada en la presente es un comprimido. En algunas de esas formas de realización, el comprimido está recubierto con una película. En otra de esas formas de realización, el comprimido es un comprimido de dos capas.

Para las formas de dosificación en comprimido, según la dosis, palbociclib puede estar compuesto por 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, generalmente, de 5 % en peso a 60 % en peso, más generalmente, de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 35 % en peso, o aún más generalmente, de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 25 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización específicas, palbociclib comprende alrededor de 20 % en peso de la forma de dosificación.

En las formas de dosificación sólidas de la invención, el portador puede comprender una variedad de excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que incluyen, por ejemplo, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes deslizantes y tensioactivos. Las formulaciones también pueden incluir excipientes, tales como conservantes, antioxidantes, saborizantes y colorantes, además de otros excipientes conocidos en el estado de la técnica.

Las formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, generalmente contienen diluyentes, por ejemplo, lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar compresible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de estos. Puede haber diferentes tipos de celulosa microcristalina adecuados para usar en las formulaciones descritas en la presente. Algunos ejemplos de celulosa microcristalina incluyen los tipos de Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301 y otros tipos de celulosa microcristalina, tales como celulosa microcristalina silicificada (SMCC). En algunas formas de realización, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, xilitol, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico o mezclas de estos. En algunas formas de realización, el diluyente comprende celulosa microcristalina. En algunas formas de realización, el diluyente comprende uno o más tipos de celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel® PH105, Avicel® PH200 o mezclas de estos. En algunas de esas formas de realización, el diluyente excluye lactosa monohidrato. En otras formas de realización, el diluyente comprende celulosa microcristalina y también comprende lactosa monohidrato. Los diluyentes frecuentemente comprenden de alrededor de 25 % en peso a alrededor de 75 % en peso de la forma de dosificación

sólida, y preferentemente, de alrededor de 50 % en peso a alrededor de 75 % en peso de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación sólidas frecuentemente contienen desintegrantes. Los ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En algunas formas de realización, el desintegrante es crospovidona. Se puede usar cualquier grado de crospovidona; por ejemplo, los grados CL, CL-SF y XL de crospovidona son adecuados para usar en las formulaciones descritas en la presente. Los ejemplos específicos incluyen Kollidon, Kollidon CL®, Kollidon CL-M®, Polyplasdone XL®, Polyplasdone XL-10® y Polyplasdone INF-10®. En algunas formas de realización, el portador comprende al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio y glicolato de almidón sódico. En formas de realización específicas, el desintegrante es crospovidona. Los desintegrantes frecuentemente comprenden de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 25 % en peso, preferentemente, de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 20 % en peso, con mayor preferencia, de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se pueden usar para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas formas de realización, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En formas de realización específicas, el aglutinante es celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel® PH105. Cuando están presentes, los aglutinantes pueden comprender de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 15 % en peso o de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación. En algunas formas de realización, el aglutinante comprende de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación. En formas de realización particulares, el aglutinante comprende alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación sólidas frecuentemente contienen uno o más lubricantes. Algunos ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio,

estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio o mezclas de dos o más de estos. En algunas formas de realización, el lubricante es estearato de magnesio y/o estearil fumarato de sodio. En algunas formas de realización, el lubricante es estearato de magnesio. En algunas de esas formas de realización, la forma de dosificación sólida es un comprimido que comprende estearato de magnesio intragranular y extragranular. En otras formas de realización, la forma de dosificación sólida es un comprimido que comprende estearato de magnesio intragranular y estearil fumarato de sodio extragranular. Cuando están presentes, los lubricantes frecuentemente comprenden de alrededor de 0,25 % en peso a alrededor de 10 % en peso, preferentemente, de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 6 % en peso de la forma de dosificación.

Los comprimidos también pueden abarcar agentes deslizantes, por ejemplo, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco y otras formas de dióxido de silicio, tales como agregados de silicato y sílice hidratada. En algunas formas de realización, el agente deslizante es dióxido de silicio. Cuando están presentes, los agente deslizantes pueden comprender de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 10 % en peso, preferentemente, de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 5 % en peso, o de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 2 % en peso del comprimido.

Los comprimidos pueden incluir, opcionalmente, tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden comprender de 0 % en peso a 10 % en peso, o preferentemente, 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido.

En general, las formas de dosificación sólidas de la invención se preparan de acuerdo con métodos habituales en la química farmacéutica. Se pueden incorporar determinados excipientes junto con el API, ya sea en el compartimiento extragranular o en el compartimiento intragranular, o en ambos.

Los ejemplos de formulaciones en comprimido contienen de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 35 % en peso de palbociclib, generalmente, de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 25 % en peso de palbociclib; de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 15 % en peso de ácido hidrosoluble; de alrededor de 25 % en peso a alrededor de 75 % en peso de diluyente; de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante; de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 6 % en peso de lubricante; y, opcionalmente, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 5 %

en peso agente deslizante, y de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 15 % en peso de aglutinante.

Otros ejemplos de formulaciones en comprimido contienen alrededor de 20 % en peso de palbociclib; alrededor de 10 % en peso de ácido hidrosoluble, preferentemente, ácido succínico; de alrededor de 50 % en peso a alrededor de 75 % en peso de diluyente, preferentemente, celulosa microcristalina; de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante, preferentemente, crospovidona; de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 6 % en peso de lubricante, preferentemente, estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio o ambos; opcionalmente, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 5 % en peso de agente deslizante; y, opcionalmente, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 15 % en peso de aglutinante. Cuando está presente, el agente deslizante es, preferentemente, dióxido de silicio, y el aglutinante es, preferentemente, celulosa microcristalina de un tipo adecuado (por ejemplo, Avicel® PH105) como aglutinante seco.

Las formulaciones sólidas para la administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de formulaciones de liberación modificada, véase la patente estadounidense N.º 6.106.864.

Los productos farmacéuticos en forma de comprimidos sólidos de distintas formas se fabrican, en general, mediante la compresión de materiales que tornan el producto final en la forma deseada del comprimido. Tales materiales pueden incluir ingredientes farmacéuticos activos, además de excipientes farmacéuticamente no activos que imparten propiedades necesarias o útiles al producto durante el proceso de fabricación y después de este. La dureza o la resistencia a la tracción de los comprimidos se pueden usar como una medida de cohesión de los ingredientes de un comprimido. Si un comprimido no tiene suficientes propiedades de cohesión, puede quebrarse cuando es manipulado. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta.

Como se sabe en el estado de la técnica, la granulación es un proceso usado para mejorar las propiedades de manipulación y fabricación de una formulación, por ejemplo, aumentando el tamaño de partículas para mejorar el flujo. La granulación no cambia sustancialmente la forma física del fármaco, tal como su carácter cristalino o amorfo. Las personas del oficio de nivel medio usan distintos procesos del estado de

la técnica para preparar formas de dosificación en comprimido. Los ejemplos de tales procesos incluyen granulación seca, granulación húmeda, granulación en lecho fluidizado y compresión directa. El tipo de método usado puede depender de factores, tales como características físicas de los ingredientes farmacéuticos activos en la formulación, los tipos de excipientes usados y las características físicas deseadas del producto final. Cada uno de estos procesos incluye etapas que abarcan la mezcla de los ingredientes de la forma de dosificación. En algunas formas de realización de la presente invención, se prefiere la granulación seca.

Generalmente, se necesita mezclar un poco los ingredientes de una forma de dosificación, a fin de obtener un producto final homogéneo y consistente. Sin embargo, en la preparación de comprimidos farmacéuticos mediante granulación húmeda y seca, se descubrió que el grado y la intensidad de mezcla de los ingredientes antes de la compresión se relacionan con una pérdida de compresibilidad y cohesión de la formulación, que da como resultado una reducción de la dureza del comprimido.

Se puede observar un resultado similar cuando se usa compactación con rodillos, por ejemplo, en métodos de granulación seca. La compactación con rodillos se puede usar como un método para formar los gránulos que se comprimen posteriormente para obtener comprimidos. La compactación con rodillo puede reducir la posterior compresibilidad y cohesión de la forma de dosificación.

La granulación seca es un proceso en el cual los granulados se forman mediante una etapa de compactación y luego mediante la modificación del tamaño de los compactos hasta transformarlos en partículas que se pueden procesar fácilmente. Con frecuencia se usan para mejorar las propiedades de flujo y/o para densificar la formulación, lo que puede facilitar otros procesos de la fabricación, tales como la formación de los comprimidos, la encapsulación y el relleno con polvo. Los compactos se realizan directamente con mezclas de polvo que generalmente contienen un ingrediente activo y otros excipientes que incluyen un lubricante.

Se puede preferir el uso de técnicas de granulación seca a métodos de granulación húmeda debido a menores tiempos de procesamiento y ventajas en cuanto a costos. Sin embargo, la granulación seca generalmente se limita a aquellas situaciones en las cuales el fármaco o el ingrediente activo tienen características físicas adecuadas para formar granulaciones aceptables desde el punto de vista farmacéutico y formas de dosificación, tales como comprimidos.

Generalmente, la adición de al menos un excipiente a la formulación es necesaria y contribuye a aumentar el tamaño del comprimido del producto final.

Debido a que el tamaño del comprimido debe estar dentro de determinados parámetros para que funcione como una forma de dosificación adecuada, existe un límite más allá del cual no es práctico aumentar el tamaño del comprimido para adaptar mayores cantidades de excipientes a fin de mejorar la compactibilidad. Como resultado, los fabricantes a menudo están limitados a usar el método de granulación seca para formulaciones que contienen una baja dosis del ingrediente activo por comprimido por compresión, de modo que la formulación pueda adaptar niveles suficientes de excipiente para hacer que la granulación seca sea práctica.

En el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas, es importante equilibrar varios objetivos diferentes. Es importante preparar una forma de dosificación farmacéutica lo más económica posible. Sería conveniente tener un método de producción simple que comprenda unas pocas etapas de procesamiento. Sería óptima que la forma de dosificación también hiciera disponible para el paciente el compuesto activo allí contenido. Además, la forma de dosificación debería ser fácil de tragar. Las formas de dosificación más pequeñas son mejor aceptadas por los pacientes y hacen que aumente el cumplimiento por parte de estos.

La composición farmacéutica final se procesa para obtener una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimido o cápsula) y luego se envasa para su distribución. La etapa de procesamiento varía en función de la forma de dosis unitaria particular. Por ejemplo, un comprimido generalmente se comprime a presión hasta obtener la forma deseada, y para una cápsula se usa una operación de rellenado simple. Las personas del oficio de nivel medio conocen los procedimientos que se utilizan para fabricar las diversas formas de dosis unitarias.

En general, los comprimidos se forman aplicando presión al material que se debe convertir en comprimidos, en una prensa para comprimidos. Una formulación debe tener buenas propiedades de flujo para lograr una alimentación volumétrica precisa del material a la cavidad del molde, y propiedades adecuadas de compresibilidad, compactibilidad y eyección para formar un comprimido.

Existen varias prensas para comprimidos, que varían en productividad, pero que son similares en cuanto a funcionamiento básico y operación. Todas comprimen una formulación en comprimido dentro de una cavidad de molde ejerciendo presión entre dos punzones de acero, un punzón inferior y un punzón superior. Generalmente, el diseño de las prensas para comprimidos incluye una tobera que sostiene y alimenta la formulación, un mecanismo de alimentación para alimentar la formulación en la cavidad del molde, la colocación de punzones y moldes, y en prensas para

comprimidos giratorias, una curva motriz de la leva para guiar el movimiento de los punzones. Dos tipos de prensas para comprimidos son la prensa excéntrica o prensa de un solo punzón, y la prensa giratoria de múltiples punzones. Algunas prensas para comprimidos proporcionan tiempos de secado más prolongados que otras, lo que permite que se produzca una mejor unión. Otras prensas pueden proporcionar compresión previa.

También se pueden usar métodos de granulación húmeda para preparar los gránulos de la composición farmacéutica. Los métodos de granulación húmeda se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19.^a edición 1995. Estos y otros métodos son generalmente conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Si se utiliza granulación seca, se puede incorporar un agente volatilizable en la mezcla antes, durante o después de mezclar los ingredientes, pero antes de la formación de gránulos. Por ejemplo, un agente volatilizable se puede mezclar con los polvos de la mezcla antes, durante o después de la adición de solución de agentes aglutinantes. Se pueden preparar otras formas de dosificación sólidas usando técnicas que incluyen granulación en lecho giratorio o dispersión secada por pulverización (SDD).

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Base libre más ácido succínico

Un comprimido que comprende la forma de base libre de API (palbociclib) sometida a granulación seca con ácido succínico se preparó usando el siguiente procedimiento. El comprimido tenía la composición en la Tabla 1.

Tabla 1.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Componentes intragranulares	
Palbociclib (API)	125,000
Ácido succínico	62,500
Celulosa microcristalina (Avicel PH105)	62,500
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	196,875
Lactosa monohidrato (Fast Flo 316)	96,875
Crospovidona (Kollidon CL)	31,250
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	6,250
Estearato de magnesio	6,250
Componentes extragranulares	
Crospovidona	31,250
Estearato de magnesio	6,25
TOTAL	625,000

Se agregó celulosa microcristalina (Avicel PH105) a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente) y se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 25 revoluciones (2 minutos a 12 rpm). El API se agregó a la mezcladora, mientras el recipiente de API se enjuagaba con una porción de lactosa monohidrato, y se plegó para mezclarse. Las cantidades en lote de ácido succínico, lactosa monohidrato, crospovidona y dióxido de silicio coloidal se agregaron a la mezcladora, y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm).

Un molino y una bolsa se recubrieron previamente con 50 % de la cantidad en lote de celulosa microcristalina (Avicel PH102). La mezcla se hizo pasar desde arriba a través del molino. El molino se purgó con la porción restante de la celulosa microcristalina (Avicel PH102), y el material molido se transfirió de la bolsa a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). El estearato de magnesio intragranular se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado y se agregó a la mezcladora de la etapa anterior. La mezcla se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm). La mezcla se compactó con rodillos (Gerteis Minipactor o equivalente), sin separar o reciclar partículas finas. Cuando no se empleaba molienda en línea, la mezcla compactada con rodillos se hizo pasar a través de un Comil U5 o U10 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 050G y una velocidad de 1000 o 700 rpm, respectivamente.

La crospovidona extragranular se agregó a la mezcladora de la etapa anterior. La mezcla se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). El estearato de magnesio extragranular se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado. Se agregó a la mezcladora de la etapa anterior y se mezcló durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

Para formar los comprimidos, se usó una prensa excéntrica (Korsch XP 1 o equivalente) o una prensa giratoria.

Ejemplo 2

Formulación en comprimido de dos capas

Se prepararon los comprimidos de dos capas que contenían una capa activa y una capa ácida. La capa activa consistía en la mezcla de granulación del Ejemplo 1.

Las capas activa y ácida tenían la composición en la Tabla 2.

Tabla 2.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Granulación de la capa activa	
Total de acuerdo con el Ejemplo 1	625,000
Mezcla de la capa ácida	
Ácido tartárico, granular	180,00
Celulosa microcristalina	143,100
Crospovidona	36,00
Estearato de magnesio	0,900
TOTAL de capa ácida	360,000

La mezcla de la capa ácida se formó combinando celulosa microcristalina, ácido tartárico y crospovidona en un recipiente de tamaño adecuado. La combinación se mezcló durante aproximadamente 120 revoluciones, y luego se hizo pasar a través de un Comil U5 o U10 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 018R y una velocidad de 1000 rpm o 700 rpm, respectivamente. El material molido se transfirió a una mezcladora, y los componentes luego se mezclaron durante aproximadamente 120 revoluciones. El estearato de magnesio se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado (filtro de 1 mm, US Sieve #20) y luego se agregó a la mezcladora, y se mezcló durante aproximadamente 50 revoluciones.

Los comprimidos de dos capas se formaron de acuerdo con los siguientes procedimientos usando una prensa giratoria para comprimidos de dos capas adecuada, tal como una Korsch XP1. La granulación de la capa activa (que se formó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1) se comprimió hasta alcanzar un peso diana de capa activa de 625 mg y un espesor recomendado de capa activa de 6,66 mm. Se agregó la mezcla de la capa ácida, y la capa ácida y la capa activa se comprimieron hasta alcanzar el peso de relleno deseado de 985 mg.

Ejemplo 3

Granulación en lecho fluidizado

El recubridor de lecho fluidizado (un recubridor de lecho fluidizado Niro MP-2, equipado con un bol MP-1, configurado para granulación por pulverización superior) se precalentó usando las siguientes condiciones hasta que el punto de condensación del aire de entrada (12°C) y las temperaturas del bol de producto se estabilizaron (45 °C o más) al alcanzar las dianas. La boquilla pulverizadora era una Schlick 970 con una punta líquida de 0,8 mm, y una boquilla a una distancia del fondo del bol de 33 cm.

Para formar la granulación en lecho fluidizado, el ácido succínico primero se molió manualmente usando un mortero. Periódicamente, el polvo molido se colocó en

un filtro de malla #60, usando agitación manual para pasar el material a un recipiente de recolección. El material retenido en el filtro se volvió a colocar en el mortero, y se agregó un material no molido más. La molienda continuó hasta que la cantidad necesaria había pasado a través del filtro.

Además del ácido succínico, cada uno de los siguientes componentes de lecho seco en cantidades necesarias se filtró individualmente a través de una malla #30 en sus recipientes de recolección separados.

Tabla 3.

Componente	Cantidad (% en peso)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	37,9
Manitol	23,3
Ácido succínico	30,0
Crospovidona (Polyplasdone XL)	8,8
TOTAL	100

La suspensión aglutinante se formó agregando agua a un recipiente de tamaño adecuado. Luego se agregaron manitol e hidroxipropil celulosa al recipiente. La solución se mezcló durante al menos 2 horas y estaba visualmente libre de aglomeraciones.

El API luego se agregó lentamente a la solución para formar la suspensión aglutinante. La suspensión aglutinante se agitó durante el procesamiento hasta que se usó. La suspensión aglutinante contenía los siguientes componentes en la Tabla 4:

Tabla 4.

Componente	Cantidad (% en peso)
Palbociclib (API)	14,24
Manitol	2,73
Hidroxipropil celulosa (Klucel LF)	2,73
Agua	80,3
TOTAL	100,0

Después de que la temperatura en el bol del producto de lecho fluidizado se había estabilizado, los materiales del lecho seco se cargaron en el lecho fluidizado en el siguiente orden: manitol, celulosa microcristalina, ácido succínico y crospovidona.

La granulación en lecho fluidizado luego comenzó a una temperatura de lecho de 29 – 31 °C, velocidad de pulverización de 12 – 30 g/min, flujo de aire de 70 – 115 CMH (m³/h) y presión de atomización de 1,1 bar para proporcionar la granulación en lecho fluidizado.

Ejemplo 4

Comprimidos de granulación en lecho fluidizado

Los comprimidos se formaron de la granulación en lecho fluidizado (FBG) del Ejemplo 3, usando los siguientes procedimientos. En primer lugar, la granulación se refinó en seco haciendo pasar los gránulos a través de un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 018R y una velocidad de 1500 rpm. Los gránulos se administraron al Comil de la manera más uniforme posible mediante evaluación visual (20 a 25 minutos para granulación de 2 kg). Los gránulos molidos se hicieron pasar a través de un filtro de malla #60, y el material que pasaba a través del filtro se recolectó en una bolsa y se reservó. El material que se retuvo en el filtro de malla #60 se molió en un Comil por segunda vez. Los gránulos molidos se hicieron pasar a través de un filtro de malla #60, y el material se recolectó en una bolsa. El material retenido en el filtro de malla #60 después de pasar por segunda vez se presionó suavemente a través del filtro usando una espátula/un raspador hasta que pasara la totalidad de dicho material. El material se agregó a la bolsa.

La mezcla de comprimido final para los comprimidos FBG se proporciona en la Tabla 5:

Tabla 5.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Gránulos de lecho fluidizado intragranular	
FBG de acuerdo con el Ejemplo 3	400,0
Componentes extragranulares	
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	252,0
Ácido succínico	80,0
Crospovidona (Polyplasdone XL)	64,0
Estearato de magnesio	4,0
TOTAL	800,0

Se calculó un peso ajustado de componentes extragranulares, de ser necesario, en función del peso total de gránulos molidos de la etapa anterior.

El ácido succínico se molió manualmente (con mortero) en alícuotas pequeñas. Se usó una cantidad suficiente para garantizar que la cantidad de material molido fuera suficiente. El material molido se hizo pasar a través de un filtro de malla #60 y se recolectó en una nueva bolsa. Cualquier material retenido en el filtro se volvió a colocar en el mortero con la siguiente alícuota. Se subdividió la cantidad necesaria de ácido succínico molido.

A continuación, la celulosa microcristalina y crospovidona se hicieron pasar a través de un filtro de malla #30 y se agregaron a una mezcladora. El ácido succínico molido y los gránulos de lecho fluidizado refinados en seco se agregaron a una

mezcladora de tamaño adecuado. La densidad aparente fue de 0,39 g/cc. La mezcla se mezcló durante 11,25 minutos a 16 rpm (180 revoluciones).

Luego, el estearato de magnesio se combinó con 3 a 10 veces (volumen, estimado visualmente) de la mezcla de la etapa anterior en una botella de tamaño adecuado. La mezcla se mezcló manualmente agitando con cuidado durante aproximadamente 30 segundos, y luego se hizo pasar a través de un filtro de malla 30. El contenido se agregó a la mezcladora y se mezcló durante 3,75 minutos a 16 rpm (60 revoluciones).

El lote se comprimió según las especificaciones diana usando una prensa para comprimidos adecuada, tal como una Korsch XM12.

Ejemplo 5

Dispersión secada por pulverización

Una solución de hipromelosa (HPMC E3 Prem) se preparó disolviendo 3,25 % en peso de HPMC E3 en una mezcla de solventes de 90/10 metanol/agua (p/p) para formar una solución al 3,25 % en peso de HPMC. Una cantidad suficiente de palbociclib (API) se agregó a esta solución para formar una suspensión por pulverización de la siguiente composición: 1,75 % en peso de API, 3,25 % en peso de hipromelosa, 85,5 % en peso de metanol y 9,5 % en peso de agua. La suspensión luego se agitó continuamente para evitar que API se fijara en el tanque de suspensión.

El secador por pulverización se precalentó usando un gas de secado caliente (nitrógeno) a una velocidad de flujo de 1850 g/min y a una temperatura de gas de secado de entrada de 130 °C. Después del precalentamiento, una mezcla de 90/10 (p/p) metanol/agua se pulverizó hasta que se alcanzaron condiciones termodinámicas de estado estacionario. Una vez que el secador por pulverización alcanzó el estado estacionario, la suspensión por pulverización se introdujo en el secador por pulverización mediante atomización flash a una velocidad de alimentación de 130 g/min, a una temperatura de solución de 130 °C y a una presión de 250 psi. Se utilizó un flujo de gas de nitrógeno secundario alrededor de la boquilla a una presión de 60 psi para evitar la contaminación de la boquilla. Las partículas se recolectaron a una temperatura de 45 °C en la salida del secador por pulverización.

Después de la recolección, las partículas se colocaron en un secador de bandejas por convección operado a 40 °C/15 % de humedad relativa durante un mínimo de 6 horas. Esto redujo el solvente residual en las partículas a no más de 0,3 % en peso de metanol residual.

Los tamaños de las partículas secas secundarias se midieron mediante el analizador de tamaño de partículas Malvern, disponible de Malvern Instruments Ltd. de Framingham, Massachusetts, usando presiones dispersivas bajas de 0,5 a 1,0 bar, en donde $D(4,3)$ es el diámetro medio de volumen; DV_{10} es el diámetro que constituye 10 % del volumen total que contiene las partículas; DV_{50} es el diámetro que constituye 50 % del volumen total que contiene las partículas; y DV_{90} es el diámetro que constituye 90 % del volumen total que contiene las partículas. El tamaño de partícula se indica en la Tabla 6:

Tabla 6.

Tamaño de partícula	Diámetro (μm)
$D(4,3)$	11
DV_{10}	3
DV_{50}	10
DV_{90}	22

El alcance de las partículas $(DV_{90}-DV_{10})/DV_{50}$ fue de 1,96. El volumen específico aparente de las partículas fue de 5,6 cc/g, mientras que el volumen específico compactado fue de 3,0 cc/g.

La temperatura de transición vítrea (T_g) de las partículas, que se midió a menos de 5 % de humedad relativa, fue de 117,5 °C según se midió mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). La difracción de rayos X de polvo (PXRD) mostró que API era amorfo, sin cristalinidad detectable. La morfología de partículas según se midió mediante microscopía de barrido de electrones (SEM) mostró que las partículas tenían esferas enteras y colapsadas.

Ejemplo 6

Comprimido de dispersión secada por pulverización comparativa

Los comprimidos que carecen de un ácido hidrosoluble se formaron de la dispersión secada por pulverización (SDD) del Ejemplo 5 mediante el siguiente procedimiento. Se agregó la mitad de la cantidad de celulosa microcristalina a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente) y se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 25 revoluciones (2 minutos a 12 rpm). La SDD se agregó a la mezcladora. La mezcladora se enjuagó con una porción de cloruro de sodio y se mezcló.

Las cantidades en lote de cloruro de sodio, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal se agregaron y se mezclaron a velocidad baja durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). La mezcla final se proporciona en la Tabla 7.

Tabla 7.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Componentes intragranulares	
SDD (Ejemplo 5)	357,143
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	191,657
Cloruro de sodio	191,200
Croscarmelosa de sodio (AC-DI-SOL)	48,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil MP5)	4,00
Estearato de magnesio	2,00
Componentes extragranulares	
Croscarmelosa de sodio (AC-DI-SOL)	32,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P sin tratar)	4,00
Estearato de magnesio	2,00
TOTAL	800,00

Un molino y una bolsa se recubrieron previamente con 25 % en peso de la cantidad de celulosa microcristalina. La mezcla de la etapa anterior se hizo pasar a través del molino, usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 032R y una velocidad de 1000 rpm. El molino se purgó con la porción del lote restante de la celulosa microcristalina, el material molido se transfirió de la bolsa a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm).

El estearato de magnesio intragranular se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado y se agregó a la mezcladora de la etapa anterior, luego se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

La mezcla se compactó usando un Korsch XP 1 o equivalente.

La mezcla compactada se hizo pasar a través de un molino usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 050G y una velocidad de 1000 rpm.

La granulación se transfirió de la bolsa a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente). Se calculó la cantidad de dióxido de silicio coloidal extragranular y se agregó a la mezcladora de la etapa anterior, luego se mezcló durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). Se calculó la cantidad necesaria de estearato de magnesio extragranular, se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado y se agregó a la mezcladora de la etapa anterior, luego se mezcló durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

Los comprimidos se comprimieron usando una prensa excéntrica (Korsch XP 1 o equivalente).

Ejemplo 7

Comprimido de dispersión secada por pulverización

Los comprimidos se formaron de la SDD del Ejemplo 5 usando los siguientes procedimientos. Se agregó la mitad de la cantidad de celulosa microcristalina a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente) y se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 25 revoluciones (2 minutos a 12 rpm). La SDD se agregó a la mezcladora, y la mezcladora se enjuagó con una porción de cloruro de sodio y se mezcló. Las cantidades en lote de ácido succínico, cloruro de sodio, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal se agregaron y se mezclaron a velocidad baja durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). La composición final de la mezcla se indica en la Tabla 8.

Tabla 8.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Componentes intragranulares	
SDD (Ejemplo 5)	357,143
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	76,457
Ácido succínico	143,20
Cloruro de sodio	127,20
Croscarmelosa de sodio (AC-DI-SOL)	48,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil MP5)	8,00
Estearato de magnesio	2,00
Componentes extragranulares	
Croscarmelosa de sodio (AC-DI-SOL)	32,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P sin tratar)	4,00
Estearato de magnesio	2,00
TOTAL	800,00

Un molino y una bolsa se recubrieron previamente con 25 % en peso de la cantidad de celulosa microcristalina. La mezcla de la etapa anterior se hizo pasar a través del molino, usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 018R y una velocidad de 1000 rpm. El molino se purgó con la porción del lote restante de celulosa microcristalina, el material molido se transfirió de la bolsa a una mezcladora (mezcladora de contenedor o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm).

El estearato de magnesio intragranular se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado y se agregó a la mezcladora de la etapa anterior, luego se mezcló a velocidad baja durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

La mezcla se compactó usando un Korsch XP 1 o equivalente.

La mezcla compactada se hizo pasar a través de un molino usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de filtro de 050G y una velocidad de 1000 rpm. Se calculó la cantidad necesaria de estearato de magnesio

extragranular, se tamizó a través de un filtro de tamaño adecuado y se agregó a la mezcladora de la etapa anterior. La mezcla se mezcló durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

Los comprimidos se comprimieron usando una prensa excéntrica (Korsch XP 1 o equivalente).

Ejemplo 8

Prueba de disolución 1 a pH 5,5

Las formulaciones en comprimido de prueba que comprendían la forma de base libre de palbociclib (API), un ácido hidrosoluble, celulosa microcristalina (Avicel PH102), lactosa monohidrato (Fast Flo 316), crospovidona (Kollidon CL) y estearato de magnesio se prepararon para evaluar la disolución. Los comprimidos de prueba se prepararon usando el método de granulación seca (DG) que se describe en el Ejemplo 1 para los siguientes ácidos: ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido tosílico, ácido benzoico y ácido bencensulfónico. Los comprimidos de prueba se prepararon mediante compresión directa (DC) (sin granulación seca) para ácido málico y ácido cítrico.

Se evaluó la disolución de los comprimidos en un aparato USP 2 con paletas que giraban a 50 rpm, en 500 ml de 10 mM de amortiguador de acetato de sodio a pH 5,5 y a una temperatura de 37 °C. En cada punto límite, se recolectaron 6 ml de muestra y se hicieron pasar a través de un filtro de flujo completo de 10 µm. El análisis se realizó fuera de línea a una longitud de onda UV de 367 nm.

Los datos de disolución comparativos se generaron para la cápsula de sal de isetionato (ISE) de palbociclib y un comprimido de API de base libre preparado mediante el método de granulación seca del Ejemplo 1, usando una mezcla sin el ácido hidrosoluble. Los resultados de la prueba de disolución para los comprimidos que comprendían ácido succínico, ácido maleico, ácido málico, ácido fumárico y ácido tartárico se muestran en la Figura 1. Los comprimidos que comprendían ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico exhibieron un rendimiento de disolución superior, en donde más del 50 % del fármaco se disolvió a los 30 minutos, como se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 9

Estabilidad química de las formulaciones

Los comprimidos de prueba preparados en el Ejemplo 8 se almacenaron a 70 °C/75 % de RH durante 8 días. Los comprimidos se trituraron y se analizaron para identificar impurezas mediante un método de cromatografía de líquidos de alto

rendimiento (HPLC) de la siguiente manera: Waters CSH C18, 2,1 x 100 mm, columna de 1,7 µm; fase móvil (elución de gradiente) A: 0,03 % de ácido trifluoroacético y B: 0,03 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo; temperatura de columna de 45 °C; velocidad de flujo de 0,5 ml/min; detección UV a 234 nm; volumen de inyección de 2 µl; y tiempo de corrida de 10,72 minutos. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9.

Base libre de API de la formulación más un ácido	Almacenamiento a 70 °C/75 % de RH durante 8 días	
	API (% de área)	Impurezas totales (% de área)
Ácido málico	99,35	0,645
Ácido maleico	93,71	6,288
Ácido succínico	98,81	1,190
Ácido benzoico	99,94	0,06
Ácido tosílico	99,46	0,54
Ácido tartárico	99,18	0,82
Ácido cítrico	97,18	2,82
Ácido bencensulfónico	99,55	0,45
Ácido fumárico	91,94	8,06

Los comprimidos que comprendían ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tosílico, ácido tartárico y ácido bencensulfónico tenían impurezas totales aceptables después del almacenamiento a 70 °C/75 % de RH durante 8 días. En función de los experimentos de estabilidad y disolución superior, las formulaciones que comprendían ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico se seleccionaron para el desarrollo adicional.

Ejemplo 10

Prueba de disolución en estado de no sumidero 2

Para seleccionar las formulaciones, se desarrolló un método de disolución *in vitro* en estado de no sumidero. En este método, los comprimidos se colocaron en el aparato USP 2 (con paletas), con agitación a 50 rpm y 500 ml de 50 mM de un amortiguador de fosfato + NaCl 0,1 M (pH 6,5), a una temperatura de 37 °C. Se recolectaron muestras periódicamente y se filtraron a través de filtros de 10 µm. La concentración de API se midió fuera de línea a una UV de 367 nm. Se generaron los datos de disolución para los comprimidos preparados en el Ejemplo 1 (FB + succínico, comprimido), Ejemplo 2 (FB + succínico, comprimido de dos capas), Ejemplo 4 (FB + succínico, comprimido de FBG), Ejemplo 6 (SDD, comprimido) y Ejemplo 7 (SDD + succínico, comprimido). Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 3. También se muestran los datos de disolución para las cápsulas de base libre comerciales de palbociclib (cápsulas de base libre) que tienen la formulación en la Tabla 10:

Tabla 10.

Componente	Cápsula de base libre de 125 mg Cantidad (mg/cápsula)
Palbociclib (mg)	125,000
Celulosa microcristalina (mg)	185,917
Lactosa monohidrato	92,958
Glicolato de almidón sódico	27,000
Dióxido de silicio coloidal	10,125
Estearato de magnesio	9,000
Peso total de relleno	450,000
Peso total de la cápsula	546,000

Como se muestra en la Figura 3, someter las formas de dosificación de los Ejemplos 1, 2 y 4 a las condiciones de disolución en estado de no sumidero disuelve (a) no menos de 40 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 35 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

Ejemplo 11

Niveles de exposición farmacológica con cápsulas de base libre comerciales

Se realizó un estudio cruzado aleatorizado, de dosis única, de etiqueta abierta, de 4 secuencias y 4 períodos en voluntarios sanos. Cada uno de veintiocho (28) sujetos recibió una dosis única de 125 mg de palbociclib en 4 condiciones o tratamientos diferentes (con ayuno durante la noche [A], con comida de alto contenido graso antes de la dosis [B], con comida de bajo contenido graso antes de la dosis [C] y con comida de contenido graso moderado 1 hora antes y 2 horas después de la dosis [D]).

Las secuencias de tratamiento que se usaron para los Períodos 1 a 4 se presentan en la Tabla 11. Hubo un período de descanso farmacológico de al menos 10 días entre los períodos de estudio. Después de la administración del tratamiento, los sujetos se sometieron a muestreo de PK durante 144 horas. Los valores de parámetros farmacocinéticos se indican en la Tabla 12.

Tabla 11. Diseño del estudio

Secuencia	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
1 (n=7)	A	D	B	C
2 (n=7)	B	A	C	D
3 (n=7)	C	B	D	A
4 (n=7)	D	C	A	B

Tabla 12.

Parámetro	A: En	B: Ingestión de	C: Ingestión de	D: Ingestión de
-----------	-------	-----------------	-----------------	-----------------

(unidades)	ayunas	alimentos de alto contenido en graso	alimentos de bajo contenido graso	alimentos de contenido graso moderado
N	28	28	27	28
AUC _{inf} (ng-h/ml)	1408	1672	1573	1580
AUC _{last} (ng-h/ml)	1284	1627	1524	1533
T _{last} (h)	119	119	118	119
C _{last} (ng/ml)	39,22	53,67	50,20	48,64
T _{max} (h)	8,00	8,00	8,00	8,00
T _{1/2} (h)	23,9	22,1	22,0	22,9
CL/F (l/h)	88,77	74,74	79,45	79,10
V _z /F (l)	2993	2342	2475	2573

La formulación de la cápsula comercial de palbociclib de 125 mg exhibió AUC y C_{max} menores cuando se administró en ayunas con respecto a los niveles de exposición en las tres condiciones con ingestión de alimentos. En consecuencia, se recomendó que la cápsula comercial se administrara con alimentos.

Ejemplo 12

Efecto de antiácidos en la biodisponibilidad de palbociclib

El objetivo de este estudio era investigar el efecto potencial del aumento del pH gástrico que se logra mediante el tratamiento de dosis múltiples de un inhibidor de la bomba de protones (PPI, específicamente, rabeprazol) en la farmacocinética (PK) de una sola cápsula comercial oral de 125 mg de palbociclib administrada en ayunas.

Los resultados se resumen en la Tabla 13 a continuación. La formulación de la cápsula comercial de palbociclib de 125 mg exhibió AUC y C_{max} considerablemente menores cuando se administró en presencia de rabeprazol con respecto a la administración de palbociclib solo.

Tabla 13.

Parámetro (unidades)	Palbociclib solo	Palbociclib + rabeprazol
N, n	26, 26	25, 23
AUC _{inf} (ng-h/ml)	1716 (45)	754,4 (38)
AUC _{last} (ng-h/ml)	1656 (47)	672,8 (40)
T _{last} (h)	120 (72,0-120)	96,0 (72,0-120)
C _{max} (ng/ml)	49,31 (72)	12,25 (44)
T _{max} (h)	7,00 (6,00-24,0)	24,0 (6,00-48,0)
T _{1/2} (h)	21,97 ± 2,9721	22,45 ± 4,2139
CL/F (l/h)	72,85 (45)	165,7 (38)
V _z /F (l)	2290 (49)	5289 (31)

Ejemplo 13

Efecto de antiácidos en la biodisponibilidad de formulaciones de prueba

Un estudio farmacocinético cruzado, de etiqueta abierta, no aleatorizado se

llevó a cabo en voluntarios sanos para calcular el efecto del tratamiento con antiácidos en la biodisponibilidad de un comprimido de 125 mg (dosis única) de seis formulaciones experimentales de palbociclib en presencia de rabeprazol en comparación con la administración de palbociclib solo en ayunas. La Tabla 14(A)-(F) muestra los resultados para los Cohortes 1-6, Ejemplo 1; Ejemplo 6; Ejemplo 7; Ejemplo 2; Ejemplo 4; y 125 mg de solución oral de palbociclib, respectivamente.

Tabla 14.

(A) Resumen de resultados para el Cohorte 1 (comprimidos del Ejemplo 1).

Palbociclib en plasma Parámetros [unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (Prueba/referencia) de medias ajustadas	90 % de CI para las relaciones
	Palbociclib + rabeprazol (prueba)	Palbociclib solo (Referencia)		
AUCinf [ng•h/ml]	1458	1449	100,61	(95,25, 106,27)
Cmax [ng/ml]	45,91	49,25	93,22	(81,71, 106,35)

(B) Resumen de resultados para el Cohorte 2 (comprimidos del Ejemplo 6).

Palbociclib en plasma Parámetros [unidades]	Medias ajustadas geométricas		Relaciones (Prueba/referencia) de medias ajustadas	90 % de CI para las relaciones
	Palbociclib + rabeprazol (prueba)	Palbociclib solo (Referencia)		
AUCinf [ng•h/ml]	1079	1120	96,31	(90,78, 102,18)
Cmax [ng/ml]	36,54	39,86	91,68	(80,91, 103,88)

(C) Resumen de resultados para el Cohorte 3 (comprimidos del Ejemplo 7).

Palbociclib en plasma Parámetros [unidades]	Medias ajustadas geométricas		Relaciones (Prueba/referencia) de medias ajustadas	90 % de CI para las relaciones
	Palbociclib + rabeprazol (prueba)	Palbociclib solo (Referencia)		
AUCinf [ng•h/ml]	1548	1495	103,6	(94,39, 113,70)
Cmax [ng/ml]	46,83	48,21	97,13	(84,41, 111,78)

(D) Resumen de resultados para el Cohorte 4 (comprimidos del Ejemplo 2)

Palbociclib en plasma Parámetros [unidades]	Medias ajustadas geométricas		Relaciones (Prueba/referencia) de medias ajustadas	90 % de CI para las relaciones
	Palbociclib + rabeprazol (prueba)	Palbociclib solo (Referencia)		
AUCinf [ng•h/ml]	1443	1418	101,78	(94,95, 109,09)
Cmax [ng/ml]	45,18	47,50	95,12	(87,03, 103,96)

(E) Resumen de resultados para el Cohorte 5 (comprimidos del Ejemplo 4)

Palbociclib en plasma Parámetros [unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (Prueba/referencia) de medias ajustadas	90 % de CI para las relaciones
	Palbociclib + rabeprazol (prueba)	Palbociclib solo (Referencia)		
AUCinf [ng•h/ml]	1962	1803	108,83	(103,64, 114,28)
Cmax [ng/ml]	64,91	62,52	103,83	(94,55, 114,02)

(F) Resumen de resultados para el Cohorte 6 (solución oral)

Palbociclib en plasma Parámetros [unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (Prueba/referencia) de medias ajustadas	90 % de CI para las relaciones
	Palbociclib + rabeprazol (prueba)	Palbociclib solo (Referencia)		
AUCinf [ng•h/ml]	1478	1451	101,83	(93,67, 110,69)
Cmax [ng/ml]	47,77	50,24	95,07	(85,18, 106,11)

Ejemplo 14

Pruebas de estabilidad acelerada

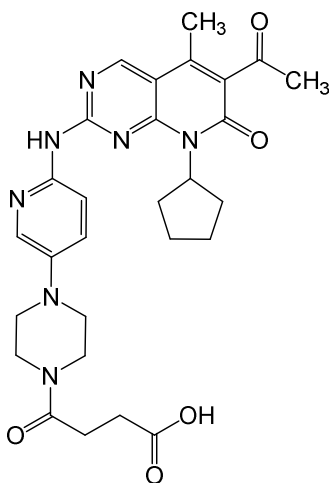
Los comprimidos del Ejemplo 1 (granulación seca + ácido succínico) se colocaron con estabilidad acelerada en las siguientes condiciones. Los comprimidos se colocaron en vasos de precipitados en las condiciones que se enumeran más adelante. El control de la humedad se logró mediante el control del horno o soluciones salinas saturadas. Las muestras se retiraron de las condiciones periódicamente como se muestra en la Tabla 15 a continuación. Las muestras (incluso controles sin exposición) se almacenaron en un refrigerador hasta el análisis.

Las siguientes soluciones salinas saturadas mantuvieron la humedad relativa designada: 22 % de RH controlada mediante acetato de potasio; 50 % de RH controlada mediante bromuro de sodio para las condiciones de 30° y 40 °C; y 75 % de RH mediante hornos de humedad controlada.

Tabla 15.

Temperatura (°C)	Humedad relativa (%)	Tiempo (días)	Degradante* (% en peso)
0	0	0 (inicial)	0 (inicial)
30	22	96	0,05
30	50	96	0,07
30	75	96	0,12

El degradante es el aducto de succinilo del API, que tiene la siguiente estructura:



Las muestras se prepararon agregando cada comprimido a un matraz volumétrico de 100 ml, agregando una barra agitadora y aproximadamente 100 ml del solvente de disolución (1440 ml de agua:400 ml de acetonitrilo:160 ml de HCl 1 N; HCl 0,1 N: acetonitrilo 80:20). El matraz se colocó en una placa de agitación, y la muestra se agitó durante una hora a la velocidad de agitación más alta posible. Luego se retiró una alícuota y se centrifugó en un tubo de polipropileno a 3000 RPM durante 5 minutos. El sobrenadante se diluyó 1:5 con solvente de disolución, y se colocaron muestras en un vial de HPLC para su análisis. Cada comprimido contenía 125 mg de API con una concentración de solución final de 0,25 mg/ml. Las muestras se analizaron usando el siguiente método de HPLC. Los resultados se presentan en la Tabla 15 anterior y muestran una excelente estabilidad a largo plazo.

Solvente de disolución (diluyente):

1440 ml de agua: 400 ml de acetonitrilo: 160 ml de HCl 1 N /// (HCl 0,1 N: acetonitrilo 80:20)

Fase móvil:

Fase móvil A: 0,03 % de ácido trifluoroacético (0,6 ml de ácido trifluoroacético en 2000 ml de agua)

Fase móvil B: 0,03 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (0,6 ml de ácido

trifluoroacético en 2000 ml de acetonitrilo)

0,5 ml/min

Gradiente

Inicial 88 % de A 12 % de B

0,22 min 88 % de A 12 % de B

8,72 min 15 % de A 85 % de B

8,82 min 88 % de A 12 % de B

10,72 min Tiempo total de ejecución

234 nm, % de área vs. palbociclib (banda principal)

inyección de 2 µl de las muestras (preparadas como se indica a continuación). La cámara de muestras se mantuvo a 5 °C

Preparación de la muestra

Las muestras se prepararon agregando cada comprimido a un matraz volumétrico de 100 ml, agregando una barra agitadora y aproximadamente 100 ml del solvente de disolución. El matraz se colocó en una placa de agitación, y la muestra se agitó durante una hora a la velocidad de agitación más alta posible. Luego se retiró una alícuota y se centrifugó en un tubo de polipropileno a 3000 RPM durante 5 minutos. El sobrenadante se diluyó 1:5 con solvente de disolución, y se colocaron muestras en un vial de HPLC para su análisis. Cada comprimido contenía 125 mg de palbociclib con una concentración de solución final de 0,25 mg/ml.

Además, los comprimidos del Ejemplo 4 (granulación en lecho fluidizado + ácido succínico) se analizaron de la misma manera. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 16 y muestran que la concentración degradante era inaceptable para la estabilidad a largo plazo.

Tabla 16.

Temperatura (°C)	Humedad relativa (%)	Tiempo (días)	Degradante* (% en peso)
0	0	0 (inicial)	0 (inicial)
30	22	96	0,211
30	50	96	0,263
30	75	96	0,444
*El degradante es el aducto de succinilo del API			

Ejemplo 15

Estabilidad en almacenamiento a largo plazo

Los comprimidos del Ejemplo 1 se envasaron con una lata desecante en una botella usando un sello por inducción de calor. Después del almacenamiento durante

1 año a 25 °C/60 % de RH, los comprimidos tenían un nivel de aducto de succinilo de menos de 0,05 %. Los comprimidos del Ejemplo 4 se envasaron con un recipiente desecador en una botella de HDPE usando un sello por inducción de calor. Después del almacenamiento durante 6 meses a 25 °C/60 % de RH, los comprimidos tenían un nivel de aducto de succinilo de 0,23 %.

Ejemplo 16

Formulaciones en comprimido recubiertas con películas

La Tabla 17 describe las Formulaciones A1, A2 y B optimizadas, que mostraron un rendimiento de fabricación aceptable para la comercialización en forma de dosificación sólida. Los comprimidos se formaron mediante el siguiente procedimiento. La celulosa microcristalina PH102, el dióxido de silicio coloidal, la crospovidona CL intragranular y el API se mezclaron y se hicieron pasar a través de un Comil para su homogeneización. Se incorporó estearato de magnesio intragranular. La mezcla se granuló en seco usando compactación con rodillos y molienda de gránulos.

El ácido succínico tamizado, la celulosa microcristalina PH-200 y la crospovidona extragranular (grado CL o CL-SF) se mezclaron en los gránulos. El estearato de magnesio extragranular o estearil fumarato de sodio se mezcló en la mezcla final como lubricante formador de comprimidos. Los comprimidos se formaron usando una prensa giratoria para comprimidos con precompresión. La formulación A2 usó un sistema de lubricación externa (ELS) para aplicar una cantidad mínima de lubricante directamente en la punta de punzones para comprimidos.

Los comprimidos se recubrieron con una película con un aumento de peso de 2 a 4 % usando Opadry Pink (03K140024) y agua purificada en un contenido de sólidos de 12 % p/p.

Tabla 17: Formulaciones optimizadas

Componente:	Cantidad/unidad: (mg/comprimido)		
	Formulación A2	Formulación A1	Formulación B
Componentes intragranulares			
Palbociclib (API)	125,000		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	244,812		
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	6,250		
Crospovidona (Kollidon CL)	18,750		
Estearato de magnesio	2,063		
Componentes extragranulares			
ácido succínico extra puro, (100 a 350 micrómetros)	62,500		

Celulosa microcristalina (Avicel PH-200)	143,750	134,375	115,625
Crospovidona (Kollidon CL o CL-SF)	18,750 (CL)	18,750 (CL-SF)	
Estearil fumarato de sodio (PRUV)		-	31,250
Estearato de magnesio (grado estándar o fino)	3,125 (estándar)	12,500 (fino)	-
Núcleo del comprimido	625,000		
Opadry Pink (03K140024)	18,750		
Agua purificada (eliminada durante el procesamiento final)	(137,500)		
Comprimido recubierto final	643,750		

Ejemplo 17

Optimización del nivel de lubricante

Las formulaciones se prepararon como se describe para la formulación A2 en el Ejemplo 16 con distintos niveles de lubricante de estearato de magnesio intragranular y extragranular, como se muestra en la Tabla 17. La dureza (fuerza necesaria para romper un comprimido, USP <1217>), friabilidad (USP <1216> durante 100 revoluciones), friabilidad extendida (USP <1216> durante 375 revoluciones) y adhesión al punzón (Hutchins, MacDonald, Mullarney, Assessing Tablet-Sticking Propensity, Pharmaceutical Technology, Volumen 36, Edición 1, 2012) se midieron para cada formulación como se informa en la Tabla 18. Se usaron tamaños de muestra reducidos para los métodos de USP.

La reducción de los niveles de lubricante intragranular y extragranular aumentó considerablemente la dureza del comprimido y redujo su friabilidad. La adhesión del comprimido fue más sensible al nivel de lubricante extragranular que al nivel de lubricante intragranular. La adhesión se redujo considerablemente aumentando el nivel de estearato de magnesio extragranular. No se observó ninguna diferencia en la adhesión del rodillo moleteado/liso con diferentes niveles de estearato de magnesio intragranular. Como se muestra en la Tabla 18, la reducción de la ración de lubricante intragranular/extragranular de 1 % en peso/0 % en peso a 0,33 % en peso/0,5 % en peso proporcionó buena fuerza del comprimido, reducción de la friabilidad y de la adhesión para los comprimidos de la formulación A2. Los niveles de lubricante de alrededor de 5 % en peso de estearil fumarato de sodio o 2 % en peso de estearato de grado fino (CaSt 2249) atenuaron la adhesión al punzón y defectos del comprimido.

Tabla 18: Optimización del nivel de lubricante.

Nivel de lubricante intragranular (%)	Nivel de lubricante extragranular (%)	Dureza (kP)	Friabilidad (%)	Friabilidad extendida (%)	Adhesión (ug)
0,33	0	22	0,08	0,23	2914
	0,5	19	0,09	0,28	766
	1	16	0,15	0,54	304
0,67	0	21	0,13	0,45	1977
	0,5	18	0,13	0,38	563
	1	16	0,11	0,49	142
1	0	18	0,00	0,36	1346
	0,5	18	0,09	0,43	428
	1	15	0,14	0,57	242

Ejemplo 18

Optimización de la dureza y friabilidad del comprimido

Las formulaciones se prepararon como se describe en términos generales para la formulación A2 en el Ejemplo 16, con cambios en el orden de adición de ácido, adición de lactosa monohidrato, adición de aglutinantes secos (Kollidon SF, Avicel PH105, Klucel EXF) y cambio en la relación de la celulosa microcristalina intragranular con respecto a la extragranular. Se midieron las propiedades de estas distintas formulaciones: densidad aparente de mezcla inicial (USP <616>), resistencia a la tracción de correas compactadas con rodillos (Zinchuk AV, Mullarney MP, Hancock BC. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. Int J Pharm. 2004 Jan 28;269(2):403-15.), adhesión al punzón (Hutchins, MacDonald, Mullarney, Assessing comprimido-Sticking Propensity, Pharmaceutical Technology, Volumen 36, Edición 1, 2012), dureza del comprimido (fuerza necesaria para romper el comprimido, USP <1217>), friabilidad (USP <1216> durante 375 revoluciones) y tiempo de desintegración (USP <701>). Se usaron tamaños de muestra reducidos para los métodos de USP.

Las formulaciones sin lactosa mostraron mayor dureza del comprimido y menor friabilidad. Además, agregar el grado SF (superfino) de Kollidon ayudó a disminuir el tiempo de desintegración, a la vez que aumentó la dureza del comprimido. Se prefirió agregar el ácido de manera extragranular para obtener tiempos de desintegración menores.

La eliminación de lactosa de la formulación proporcionó comprimidos con friabilidad reducida que mantuvieron la desintegración rápida. La inclusión de aglutinantes secos no proporcionó un beneficio adicional a la reducción de friabilidad,

pero redujo levemente la adhesión. Sin embargo, la inclusión de aglutinantes puede, en algunos casos, tener un impacto negativo sobre la desintegración/expansión.

Tabla 19. Optimización de componentes diluyentes y aglutinantes

Ejemplo	Densidad aparente de mezcla inicial (g/cc)	Resistencia a la tracción de correas (MPa)	Adhesión (ug)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Tiempo de Desintegración (m:s)
Control (incluso lactosa)	0,33	1,4	1074	16	0,44	01:51 a.m.
Lactosa eliminada	0,31	1,8	1029	20	0,27	02:41 a.m.
Cambio de ácido EG a IG (incluso lactosa)	0,40	1,0	N/A	19	0,21	08:15 a.m.
Kollidon SF agregado (sin lactosa)	0,24	3,1	728	22	0,37	01:20 a.m.
Avicel PH105 agregado (sin lactosa)	0,31	2,1	975	19	0,47	02:26 a.m.
Klucel EXF agregado (sin lactosa)	0,31	1,5	842	18	0,25	50:41
Cambio de Avicel EG a IG (sin lactosa)	0,33	2,8	1392	18	0,28	03:30 a.m.

Ejemplo 19

Disolución *in vitro* de las formulaciones A1, A2 y B

La disolución *in vitro* de las formulaciones A1, A2 y B optimizadas se determinó usando la prueba de disolución 2, en estado de no sumidero (pH 6,5, 50 mM de amortiguador de fosfato, NaCl 0,1 M) que se describen en el Ejemplo 10. Los perfiles de disolución de estas formulaciones se compararon con los comprimidos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1-7. El comprimido del Ejemplo 1 no mostró interacción fármaco-fármaco con un inhibidor de la bomba de protones en ayunas en voluntarios humanos y se estableció como perfil de disolución diana mínima. Los datos de disolución comparativos se presentan en la Figura 4. Las formulaciones A1, A2 y B fueron superiores a las cápsulas de base libre comerciales (preparadas como se describe en el Ejemplo 10) y las cápsulas de sal de isetionato (ISE) de palbociclib que se usaron en el desarrollo temprano y tenían la formulación en la Tabla 20. Después de 10 minutos, las formulaciones A1, A2 y B fueron superiores a aquellas de los comprimidos de los Ejemplos 1-7 y, por lo tanto, cumplieron con el objetivo de disolución de la forma de dosificación sólida.

Tabla 20.

Componente	25 mg de cápsula de ISE Cantidad (mg/cápsula)	100 mg de cápsula de ISE Cantidad (mg/cápsula)
Isetionato de palbociclib (mg)	32,048 (eq. 25 mg de FB)	128,200 (eq. 100 mg de FB)
Celulosa microcristalina (mg)	102,802	148,500
Glicolato de almidón sódico	8,700	13,500
Estearato de magnesio	1,450	2,300
Almidón	145,000	157,500
Peso total de relleno	290,00	450,000

Ejemplo 20

Impacto de la distribución de tamaños de partículas de ácido succínico

Se evaluó el impacto de la distribución de tamaños de partículas de ácido succínico en la velocidad de formación del aducto de succinilo para el ácido en el estado en que se recibió (distribución amplia de tamaños de partículas de hasta 1 mm de diámetro) y tres tamizados del ácido. El tamaño de partícula de ácido más pequeño produjo una mayor velocidad de formación de impurezas debido a que su área de superficie específica más grande permitió una mayor frecuencia de contactos del ácido con el API de base libre. Por lo tanto, se prefirió el ácido con un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 100 micrómetros en la formulación del producto farmacológico para mejorar la estabilidad química.

Tabla 21: Impacto de la distribución de tamaños de partículas del ácido succínico en la formación de aductos

Condición de almacenamiento (°C / % de RH)	Velocidad de degradación del ácido (%/año)			
	Ácido en el estado en que se recibió, sin tamizar	Ácido tamizado a <106 µm	Ácido tamizado a 150 - 250 µm	Ácido tamizado a 425 - 600 µm
25 °C / 22 % de RH	0,092	0,150	0,071	0,035
25 °C / 60% de RH	0,253	0,346	0,167	0,082
30°C / 22 % de RH	0,203	0,294	0,150	0,075
30°C / 75% de RH	0,837	0,942	0,494	0,249

Ejemplo 21

Análisis de estabilidad física

Se desarrolló un método espectroscópico de Raman cuantitativo para evaluar la estabilidad física de las formulaciones. El método de Raman usa una sonda PhAT de Kaiser Optical Systems, y el modelo de cuantificación se desarrolló utilizando un

conjunto de estándares de calibración preparado de API, complejo de succinato del API y excipientes. La estabilidad relativa de las formulaciones A1 y B se evaluó determinando la cantidad de complejo de succinato de API en la formulación después de almacenar los comprimidos a una temperatura de 30 a 50°C y hasta 75 % de RH durante hasta 1 mes.

La formulación B mostró menor conversión al complejo de succinato en comparación con la formulación A1. La cantidad de conversión aumentó a lo largo del tiempo y se aceleró debido a las condiciones de almacenamiento con mayor temperatura y humedad.

La cantidad de complejo de succinato de API que se formó en diversas condiciones de temperatura y humedad para las formulaciones A1 y B se muestra en la Tabla 22 como una función del tiempo, en donde “LOD” se refiere al límite de detección, y “LOQ” se refiere al límite de cuantificación.

Tabla 22: Conversión de API de base libre en complejo de succinato de API

Condición de almacenamiento (°C / % de RH)	2 semanas Formulación A1	2 semanas Formulación B	1 mes Formulación A1	1 mes Formulación B
Inicial	< 2 % (LOD)	< 2 % (LOD)	< 2 % (LOD)	< 2 % (LOD)
50/75	56%	32%	--	--
50/bajo	< 5% (LOQ)	< 5% (LOQ)	--	--
40/75	--	--	56%	33%
30/75	--	--	13%	10%

Se evaluó la estabilidad física del prototipo de la formulación A1 en comprimido no recubierto en condiciones abiertas. Los comprimidos se sometieron a temperaturas y humedad elevadas. La conversión al complejo de succinato se observó en muestras sometidas a estrés usando espectroscopía Raman.

La pureza química de las formulaciones A1 y B se comparó después del almacenamiento durante 1 mes a 40 °C / 75 % de RH. Como se muestra en la Tabla 23, la formulación B mostró un alcance considerablemente menor de formación de impurezas total con respecto a la formulación A1.

Tabla 23: Degradación de las formulaciones A1 y B después de 1 mes a 40 °C/75 % de RH

Impureza	Formulación A1 % de impureza	Formulación B % de impureza
Degradante oxidativo 1	0,15%	NMT
Degradante oxidativo 2	0,19%	0,05%
Aducto de fumarato	ND	0,15%
Degradante oxidativo 3	0,35%	0,07%
Degradante no identificado	0,13%	ND
Degradante oxidativo 4	0,38%	0,08%
Aducto de succinilo	0,18%	0,18%
Degradante oxidativo 5	0,21%	NMT
Aducto de formilo	0,45%	0,15%
Impureza total	2,1%	0,75%

En función de estos datos, se determinó que la humedad (% de RH) tuvo un impacto considerable en la velocidad de conversión de API de base libre a complejo de succinato. El aumento de la temperatura también tuvo un impacto en la conversión al complejo, pero tuvo un efecto más débil que la humedad.

Los comprimidos preequilibrados en 60 % de RH antes del envasado en doble papel de aluminio demostraron una rápida formación de complejo de succinato. Los datos de estabilidad de 9 semanas indicaron que el control de la actividad del agua en comprimidos fue necesario para minimizar la formación del complejo de succinato de palbociclib en el producto farmacológico. La formulación B (que contiene estearil fumarato de sodio extragranular como lubricante) mostró menor conversión en complejo de succinato en comparación con la formulación A1 (que incorpora estearato de magnesio como lubricante extragranular) en condiciones de humedad alta (75 % de RH).

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida **caracterizada** porque comprende de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 35 % en peso de palbociclib, de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 25 % en peso de ácido hidrosoluble seleccionado del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
2. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el ácido hidrosoluble es ácido succínico.
3. La forma de dosificación sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada** porque el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende al menos un diluyente, en donde el diluyente comprende alrededor de 50 % en peso a alrededor de 75 % en peso de la forma de dosificación sólida.
4. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, xilitol, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico.
5. La forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende al menos un lubricante, y en donde el lubricante comprende de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación sólida.
6. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc y estearil fumarato de sodio.
7. La forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque el portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende al menos un desintegrante, y en donde el desintegrante comprende de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso de la forma de dosificación sólida.
8. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada** porque el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio y glicolato de almidón sódico.
9. La forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque está en forma de comprimido.
10. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 9,

caracterizada porque el comprimido está recubierto con una película.

11. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada** porque el comprimido es un comprimido de dos capas.

12. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la forma de dosificación, cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de 10 mM de amortiguador de acetato pH 5,5 a 37 °C en un aparato de paletas giratorias USP 2, en donde las paletas giran a 50 rpm, disuelve: (a) no menos de 35 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 45 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 55 % en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

13. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la forma de dosificación, cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de 50 mM de amortiguador de fosfato pH 6,5 y NaCl 0,1 M a 37 °C en un aparato de paletas giratorias USP 2 estándar, en donde las paletas giran a 50 rpm, disuelve: (a) no menos de 40% de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos de 35% de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos de 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

14. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la forma de dosificación: (a) tiene una media de la relación ingestión de alimentos/ayuno del área debajo de la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo (AUC) de alrededor de 0,8 a alrededor de 1,25 después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) tiene una media de la relación ingestión de alimentos/ayuno de la concentración plasmática máxima (C_{max}) de alrededor de 0,8 a alrededor de 1,25 después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

15. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la forma de dosificación: (a) proporciona una media de AUC en ayunas en el rango de 80 % a 125 % de la media de AUC en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) proporciona una media de C_{max} en ayunas en el rango de 80 % a 125 % de la media de C_{max} en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

16. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la forma de dosificación proporciona: (a) una media de AUC en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el rango de 80 % a 125 % de la media de AUC en ausencia de PPI después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; (b) una media de C_{max} en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el rango de 80 % a 125 % de la media de C_{max} en ausencia de PPI después de la administración de una dosis única oral a un sujeto; o (c) tanto (a) como (b).

17. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada** porque el PPI es rabeprazol.

18. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la forma de dosificación exhibe menos de 0,05 % en peso de aducto ácido después de almacenarla durante 1 año a 25 °C y 60 % de RH.

19. La forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizada** porque la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es de 25 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg.

20. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizada** porque la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 125 mg.

BUENOS AIRES, JUNIO DE 2016

RESUMEN

FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE PALBOCICLIB

Formas de dosificación sólidas de palbociclib que comprenden un ácido hidrosoluble. Las formas de dosificación tienen características farmacocinéticas deseadas.