

**FORMULACIONES CON MAYOR ESTABILIDAD Y
BIODISPONIBILIDAD PARA ADMINISTRACIÓN DE (E)-2,6-
DIALCOXIESTIRIL BENCILSULFONAS SUSTITUIDAS EN 4
CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas de Rigosertib, y a su uso para el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos. Específicamente, las composiciones de la invención son formulaciones de Rigosertib que tienen buena estabilidad y biodisponibilidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino] -4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables, es un agente antiproliferativo que selecciona como dianas a tirosina cinasas receptoras y que detiene la cascada de Ras/Raf/MEK/ERK cinasas. La sal sódica es conocida como Rigosertib y ON 01910.Na, y se describe en los documentos US 8,063,109 B2, US 8,476,320 B2, y US 7,598,232 B2.

Rigosertib es un candidato farmacéutico, y se ha formulado con polímeros solubles en agua, tales como PEG 400, y con amortiguadores acuosos, como se describe en el documento US 8,476,320 B2. Sin embargo, estas formulaciones conducen a niveles inaceptables de impurezas. En particular, los viales que contienen Rigosertib y PEG 400 muestran niveles inaceptables de impurezas en cuestión de meses cuando se almacenan a temperatura ambiente, y de este modo tales viales se deben almacenar refrigerados, lo que no es conveniente y añade un coste económico. Además, Rigosertib en 100% de PEG 400, NF cuando se administra vía bolsitas de infusión, se puede degradar a lo largo de períodos de infusión prolongados, reduciendo la capacidad para suministrar adecuadamente el fármaco. También, los viales que contienen Rigosertib, PEG 400, y amortiguador de fosfato, a pH elevado, pueden formar cristales. De este modo, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas con mayor estabilidad para la administración oral y

parenteral. También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas con biodisponibilidad oral mejorada.

5 Cuando se administran oralmente, un suceso adverso normal es la toxicidad urotelial. Bowles, et al., Clin. Cancer Res. 15 de marzo de 2014; 20(6): 1656-1665. De este modo, también existe la necesidad de un método para administrar Rigosertib de una manera que reduzca la toxicidad urotelial.

10 La presente invención se enuncia, al menos en parte, por el descubrimiento de que las disoluciones de Rigosertib en disoluciones polietilenglicólicas que tienen un pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0 tuvieron sorprendentemente niveles de estabilidad e impureza mejorados. También se encontró que estas composiciones
15 farmacéuticas tienen características de biodisponibilidad oral sorprendentemente buenas.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 20 a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil) amino]-4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
b) polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular;
c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
25 d) menos de 5% de agua o disolución acuosa.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 30 a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
b) PEG 400 básico pretratado;
c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
d) menos de o igual a 2% de agua o disolución acuosa.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar cáncer y trastornos proliferativos administrando la composición farmacéutica, que comprende

- a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil) amino]-4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- b) polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular;
- c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
- d) menos de 5% de agua o disolución acuosa.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar cáncer y trastornos proliferativos administrando la composición farmacéutica, que comprende

- a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
- b) PEG 400 básico pretratado;
- c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
- d) menos de o igual a 2% de agua o disolución acuosa.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos administrando la composición farmacéutica, que comprende

- a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil) amino]-4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- b) polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular;
- c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
- d) menos de 5% de agua o disolución acuosa.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos administrando la composición farmacéutica, que comprende

- a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,

- b) PEG 400 básico pretratado;
- c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
- d) menos de o igual a 2% de agua o disolución acuosa.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un régimen de dosificación oral para el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona que reduce la urotoxicidad, que comprende administrar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una primera dosis de alrededor de 840 mg administrada aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno, seguido de una segunda dosis de alrededor de 280 mg administrada alrededor de 2 horas después de la comida o alrededor de 6 a alrededor de 8 horas después de la primera dosis. En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un régimen de dosificación oral para el tratamiento de cáncer y trastornos proliferativos que reduce la urotoxicidad, que comprende administrar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil) amino]-4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una primera dosis de alrededor de 560 mg administrada aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno, seguido de una segunda dosis de alrededor de 280 mg a 560 mg administrada alrededor de 2 horas después de la comida o alrededor de 6 a alrededor de 8 horas después de la primera dosis.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer y trastornos proliferativos, en el que el medicamento se prepara para ser administrado según el régimen de dosificación oral que comprende una primera dosis de alrededor de 840 mg administrada 1-2 horas antes del desayuno, seguido de una segunda dosis de alrededor de 280 mg administrada alrededor de 2 horas después de la comida o

alrededor de 6 a alrededor de 8 horas después de la primera dosis; o una primera dosis de alrededor de 560 mg administrada 1-2 horas antes del desayuno, seguido de una segunda dosis de alrededor de 280 mg a 560 mg administrada alrededor de 2 horas después de la comida o alrededor de 6 a alrededor de 8 horas después de la primera dosis.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan como referencia en su totalidad en el mismo grado como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicase específica e individualmente para ser incorporada como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el porcentaje de impurezas totales entre las formulaciones almacenadas a 25°C/60% RH desde 0 a 18 meses.

La Figura 2 muestra la concentración de ON 01910 a lo largo del tiempo en el plasma de perro tras la dosificación con tres cápsulas orales de ON 01910.Na diferentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas están en forma de disoluciones orales y parenterales, especialmente cápsulas orales rellenas de líquido y disoluciones inyectables concentradas. Las composiciones farmacéuticas comprenden polietilenglicol básico de bajo peso molecular, tienen un pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0, y menos de 5% de agua o disolución acuosa.

Las nuevas composiciones farmacéuticas de la invención tienen una estabilidad inesperadamente superior e impurezas significativamente reducidas en el almacenamiento en comparación con las formulaciones previas como se muestra en el Ejemplo 2. Las composiciones farmacéuticas de la invención también tienen una biodisponibilidad oral

muy buena en comparación con formulaciones previas como se muestra en los Ejemplos 3-5.

5 En una realización, como sustancia farmacéutica en la composición, se usa la sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona.

10 Los polietilenglicoles líquidos de bajo peso molecular, por ejemplo PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y PEG 800, son polímeros solubles en agua preferidos que se pueden usar independientemente o en combinación entre sí, por ejemplo, en formulaciones de la presente invención. Se prefieren particularmente PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 600. Lutrol® E 300, Lutrol® E 400 y Lutrol® E 600, por ejemplo, están comercialmente disponibles de BASF Corporation, Mount Olive, NJ.
15 El más preferido es PEG 400 (Polietilenglicol 400, Macrogol 400, PEG 400 y Lutrol® E 400).

20 El polietilenglicol básico de bajo peso molecular comprende polietilenglicol de bajo peso molecular que se ha tratado con un agente alcalinizante para elevar el pH hasta alrededor de 10 a alrededor de 14, cuando se mide usando el método de sonda directa. En otro aspecto, el polietilenglicol básico de bajo peso molecular tratado con agente alcalinizante tiene un pH de alrededor de 11 a alrededor de 13, medido usando el método de sonda directa sin diluir. En otro aspecto, la
25 composición farmacéutica también comprende uno o más agentes alcalinizantes, que se pueden añadir después de que la (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables se añaden al polietilenglicol básico de bajo peso molecular.

30 En un aspecto, el polietilenglicol se pretrata con al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metasilicato de sodio, hidróxido de calcio, fosfato de trisodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, dietilamina, trietilamina, trometamina, picolina, diciclohexilamina,

N,N'-dibenciletilendiamina, y aminoácidos que incluyen arginina, lisina y glicina, y sus sales. En un aspecto, el polietilenglicol se pretrata con al menos una base del grupo que comprende KOH y NaOH, particularmente 4N a 10N, y más particularmente NaOH 4N.

En un aspecto, el PEG pretratado tiene un pH diluido de alrededor de 9.0 a alrededor de 11.0, o alrededor de 10.0 a alrededor de 11.0.

En un aspecto, la composición farmacéutica tiene un pH de alrededor de 12.0 a alrededor de 13.5, medido usando el método de sonda directa o el método sin diluir. En otro aspecto, la composición tiene un pH sin diluir de 12.6 a 13.0. En otro aspecto, la composición tiene un pH sin diluir de 12.8 ± 0.2 .

En un aspecto, la composición farmacéutica comprende menos de o igual a 2.0% de agua o disolución acuosa, o menos de o igual a 1.0% de agua o disolución acuosa. En otro aspecto, la composición está sustancialmente libre de amortiguador añadido.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral, y es de alrededor de 6% en peso a alrededor de 8.5% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral, y es de 6.7 a 8.3% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración parenteral, y es de alrededor de 6 a alrededor de 7% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la composición comprende alrededor de 87 a alrededor de 94% en peso de PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende alrededor de 92 a alrededor de 94% en peso de PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende alrededor de 6.7% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-

trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, y alrededor de 92% en peso de PEG 400.

5 Cuando se describe el % en peso de la sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, es el fármaco puro, que no incluye por ejemplo agua o impurezas.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, y es de alrededor de 3% en peso a alrededor de 29% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, y es de 3.8 a 28.5% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la
15 composición comprende alrededor de 64 a alrededor de 71% en peso de PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende alrededor de 28.5% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, y alrededor de 68.7% en peso de PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende
20 alrededor de 28.5% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, alrededor de 68.7% en peso de PEG 400, y alrededor de 2.6% de agua. En algunas realizaciones, la composición comprende alrededor de 28.5% en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
25 alrededor de 70.5% en peso de PEG 400, y menos de alrededor de 1.0% de agua.

 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, y tiene de alrededor de 35 mg/ml a alrededor de 300 mg/ml de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En un aspecto, la
30 composición farmacéutica es adecuada para administración oral, y es alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, 140 mg/ml, o alrededor de

280 mg/ml de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-
[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona.

5 En un aspecto, la composición farmacéutica es adecuada para
administración parenteral, y es de alrededor de 6 a alrededor de 8.5% en
peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-
metoxibencilsulfona. En otro aspecto, la sustancia farmacéutica es
alrededor de 75 mg/ml a alrededor de 280 mg/ml. En otro aspecto, la
10 sustancia farmacéutica es alrededor de 75 mg/ml.

En un aspecto, la composición farmacéutica comprende alrededor
de 92% en peso de PEG 400, y alrededor de 6.7% en peso de sal sódica
de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona.

15 En un aspecto, la composición farmacéutica es adecuada para
administración oral, y es de alrededor de 35 mg/ml a alrededor de 300
mg/ml de sustancia farmacéutica. En otro aspecto, la sustancia
farmacéutica es alrededor de 35 mg/ml, alrededor de 70 mg/ml, 75 mg/ml,
140 mg/ml, o alrededor de 280 mg/ml.

20 En un aspecto, la composición farmacéutica comprende
a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-
4-metoxibencilsulfona;
b) PEG 400 básico pretratado;
c) pH sin diluir de alrededor de 12.6 a alrededor de 13.0; y
d) menos de o igual a 2% de agua o disolución acuosa.

25 En un aspecto de la invención, se proporciona una forma de
dosificación oral que comprende

a) alrededor de 35 a alrededor de 400 mg de sal sódica de (E)-
2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-
30 metoxibencilsulfona,
b) polietilenglicol básico pretratado de bajo peso molecular;
c) pH sin diluir de alrededor de 11.0 a alrededor de 14.0; y
d) menos de 5% de agua o disolución acuosa.

En una realización, tal forma de dosificación oral se selecciona de una cápsula de gel, una cápsula que no es de gelatina y una cápsula entérica. En una de tal forma de dosificación oral la concentración del fármaco es alrededor de 35 a alrededor de 300 mg/ml, o alrededor de 35 a 280 mg/ml. En otras realizaciones, la dosis del fármaco es alrededor de 70 a 80 mg, o alrededor de 270 a alrededor de 290 mg en la forma de dosificación oral.

En una realización, la enfermedad tratada es un cáncer hematológico o trastorno proliferativo. En una realización, la enfermedad se selecciona de AML y MDS.

TÉRMINOS

Excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado como se entiende normalmente por alguien de pericia en la técnica a la que pertenece la invención o invenciones.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

Como se usa aquí, la expresión “agente alcalinizante” se refiere a bases tales como hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metasilicato de sodio, hidróxido de calcio, fosfato de trisodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, dietilamina, trietilamina, trometamina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y aminoácidos que incluyen arginina, lisina y glicina, y sus sales. Los agentes alcalinizantes preferidos son KOH y NaOH, particularmente 4N a 10N, y más particularmente NaOH 4N.

Como se usa aquí, la expresión “polietilenglicol básico de bajo peso molecular” se refiere a polietilenglicol de bajo peso molecular que se ha tratado con uno o más agentes alcalinizantes de manera que tiene un pH sin diluir de alrededor de 11 a alrededor de 13, o un pH de alrededor de 9 a alrededor de 11, medido según la monografía para PEG descrita en el segundo suplemento de USP39-NF34, p. 8560-8563, 1 de diciembre

de 2016. El procedimiento detallado para medir el pH se proporciona en el Ejemplo 1, más abajo.

5 Como se usa aquí, la expresión “pureza química” se refiere al porcentaje de impurezas presente en el producto. Las impurezas pueden estar en forma de, por ejemplo, la presencia de disolventes indeseados, productos de degradación o productos de oxidación. En realizaciones
10 particulares, la pureza química es elevada, esto es, por encima de 95%, especialmente mayor que 97%, 98%, o 99%.

 La expresión “sustancialmente libre de amortiguador añadido” se refiere a una composición farmacéutica que tiene menos de 1% en peso de un amortiguador añadido. El amortiguador añadido podría estar en
15 forma sólida, o como una disolución acuosa, en el que estaría constituido de un ácido débil y su base conjugada.

 Como se usa aquí, el significado de la expresión “alrededor de” depende del contexto en el que se use. Cuando se usa con respecto a pH, la expresión “alrededor de” incluye niveles dentro de ± 0.2 unidades de
20 pH. Cuando se usa con respecto a la concentración del fármaco, la expresión “alrededor de” incluye concentraciones de $\pm 5\%$ en composiciones parenterales, e incluye concentraciones de $\pm 15\%$ en disoluciones para administración oral. Por ejemplo, la composición
parenteral de Rigosertib de alrededor de 75 mg/ml incluye 67.5 a 82.5 mg/ml de Rigosertib.

25 Como se usa aquí, la expresión “composición farmacéutica” significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad específica de un compuesto terapéutico, por ejemplo una cantidad terapéuticamente eficaz, en un vehículo farmacéuticamente aceptable a administrar a un mamífero, por ejemplo un ser humano, a fin de tratar una enfermedad.

30 Como se usa aquí, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para la puesta en contacto con los tejidos de mamíferos,

especialmente seres humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término “tratamiento” se entiende que significa el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección, o trastorno.

La expresión “polietilenglicol de bajo peso molecular”, o “PEG”, se entiende que incluye PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, y PEG 800, y sus combinaciones.

Formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral o parenteral (particularmente intravenosa). Las composiciones farmacéuticas se pueden colocar en dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma se pueden emplear como líquidos tales como disoluciones, elixires, o cápsulas llenas con las mismas, todas para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral, incluyendo disoluciones concentradas que se diluyen antes de la administración. Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional con el intervalo de dosificación diaria pretendida a emplear.

Rigosertib se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Las formas de dosificación orales incluyen un líquido concentrado en una cápsula dura o blanda. La cubierta de la cápsula puede estar compuesta de gelatina o sin gelatina. La cápsula se puede revestir con un polímero de liberación retrasada, o tal polímero de liberación retrasada puede ser parte de la composición de la cubierta. En una realización particular, Rigosertib se formula como un líquido en una cápsula de gel blanda para administración oral. En otra

realización, Rigosertib se formula como un líquido en cápsulas revestidas entéricas. En otra realización, Rigosertib se formula como un líquido en una cápsula hecha de material celulósico de liberación retrasada, tal como la cápsula enTRinsic™ por Capsugel corporation.

Rigosertib también se puede administrar oralmente mezclando la formulación líquida concentrada en agua u otra bebida adecuada, y después haciendo que el paciente beba el líquido.

Las disoluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el compuesto activo en polietilenglicol y añadiendo colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee. Las formulaciones orales pueden incluir vehículos estándar. Tales composiciones pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferiblemente en forma pura, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para administración apropiada al paciente.

Las formulaciones orales que contienen 35 miligramos, 70 miligramos, 140 miligramos, 280 miligramos, 300 miligramos, o 400 miligramos del ingrediente activo, o, más ampliamente, 35 a 400 miligramos, por cápsula, son en consecuencia una forma de dosificación unitaria representativa adecuada. Tales formas de dosificación orales pueden tener una concentración de Rigosertib de alrededor de 35 mg/ml a alrededor de 300 mg/ml. Tales formas de dosificación orales pueden contener una dosis de 35 mg, 70 mg, 75 mg, 140 mg o 280 mg.

El agente activo se puede formular para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo vía infusión continua tras dilución de la formulación concentrada), y se puede presentar en una forma de dosis unitaria en ampollas, viales, jeringuillas llenadas previamente, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis, con o sin un aditivo añadido. Las formulaciones parenterales pueden incluir antioxidantes adecuados, agentes que ajustan la osmolalidad, agentes estabilizantes, y otros excipientes

farmacéuticamente aceptables. Los antioxidantes adecuados incluyen bisulfito de sodio, sulfito de sodio, ascorbato de sodio, L-cisteína y tiosulfato de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, ácido cítrico, d,l- α -tocoferol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, ácido ascórbico, y galato de propilo.

En una realización particular, las disoluciones en viales contienen alrededor de 6% a alrededor de 8.5% en peso de Rigosertib. En otra realización, las disoluciones en viales contienen alrededor de 6% a alrededor de 7% en peso de Rigosertib. Estos viales se pueden usar para disoluciones parenterales o disoluciones orales mezcladas para formar una bebida.

En una realización preferida, la composición de la invención se formula según procedimientos habituales como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son disoluciones estériles en polietilenglicol básico. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lignocaína, para aminorar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran ya sea de forma separada o mezclada junto con una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un concentrado libre de agua en un recipiente cerrado herméticamente tal como un vial, una ampolla o una bolsita, indicando la cantidad del agente activo. Cuando la composición de la invención se va a administrar mediante infusión, se puede dispensar con una bolsa de infusión o botella que contiene fluido adecuado para dilución y/o administración, tal como agua estéril de grado farmacéutico, disolución de Ringer, disolución lactada de Ringer, disolución de dextrosa al 5%, o disolución salina. El período de infusión puede ser de alrededor de 15 minutos a alrededor de 7 días. Cuando la composición de la invención se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de

agua estéril para inyección o de disolución salina, de manera que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

5 Las formulaciones parenterales pueden contener concentraciones de Rigosertib de alrededor de 35 mg/ml a alrededor de 300 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de Rigosertib es alrededor de 75 mg/ml.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se han presentado en recipientes de una dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente; solamente se necesita inmediatamente antes del uso la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones.

15 Las presentes invenciones incluyen kits que comprenden viales o ampollas de Rigosertib y un recipiente de un líquido adecuado como vehículo, tal como agua.

Métodos de tratamiento

20 Las afecciones neoplásicas y metastásicas que se pueden tratar con el método terapéutico de la invención incluyen, pero no se limitan a, cánceres hematológicos y tumores sólidos, incluyendo todos los cánceres descritos aquí y de otro modo conocidos en la técnica (para un repaso de tales trastornos, véase Fishman et al., Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1985)).

25 Las neoplasias hematológicas son el tipo de cánceres que afecta a la sangre, médula ósea, y ganglios linfáticos. Ya que las tres líneas están íntimamente conectadas a través del sistema inmunitario, una enfermedad que afecta a una de las tres líneas afectará a menudo a las otras líneas. Por ejemplo, aunque el linfoma es una enfermedad de los ganglios linfáticos, a menudo se disemina a la médula ósea, afectando a la sangre y produciendo ocasionalmente una paraproteína.

30 Los cánceres hematológicos derivan habitualmente de cualquiera de las dos líneas celulares sanguíneas principales: líneas celulares mieloides y linfoides. La línea celular mieloide produce normalmente

granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea celular linfoide produce células B, T, NK y plasmáticas. Los linfomas, leucemias linfocíticas, y mieloma proceden de la línea linfoide, mientras que la leucemia mielogenosa aguda y crónica, los síndromes mielodisplásicos y las enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloide. Los ejemplos de enfermedades hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielogenosa aguda (AML), MDS (síndrome mielodisplásico), MPN (neoplasia mieloproliferativa), solapamiento de MDS/MPN, y neoplasias mieloides/linfoides con reestructuración de PDGFR/FGFR1 con eosinofilia, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMOL), linfomas, linfoma de Hodgkin (los cuatro subtipos), y linfomas no de Hodgkin, entre otros.

Los ejemplos de tumores sólidos incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, ovario, estómago, páncreas, laringe, esófago, testículos, hígado, parótida, conducto biliar, colon, recto, cuello uterino, útero, endometrio, riñón, vejiga, cáncer de tiroides; tumores primarios y metástasis, melanomas; glioblastoma, sarcoma de Kaposi; leiomiomas, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, de cabeza y cuello, entre otros.

Las composiciones farmacéuticas y métodos de la invención son particularmente eficaces tratando y/o mejorando síntomas de enfermedades relacionadas con células madre hematopoyéticas. Los elementos celulares de la sangre se originan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotentes. Las células madre tienen una amplia capacidad regenerativa y diferenciadora, y generan precursores linfoides y mieloides, que producen entonces linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, eritrocitos, y plaquetas. En el síndrome mielodisplásico, parece que ocurre una desregulación en el proceso de diferenciación. La mortalidad en el síndrome mielodisplásico está relacionada con

hemorragia, infección recurrente, y transformación leucémica. En ausencia de tratamiento, el síndrome mielodisplásico puede ser una enfermedad rápidamente mortal, con o sin la transformación en leucemia mieloide aguda. Aproximadamente 20-40% de adultos con síndrome mielodisplásico desarrollan leucemia, y 30-40% de los pacientes con síndrome mielodisplásico sucumben a la infección, hemorragia, o a ambos.

La leucemia mieloide aguda es la variante más común de la leucemia aguda que aparece en adultos, comprendiendo aproximadamente 80-85% de casos de leucemia aguda diagnosticados en individuos mayores de 20 años de edad. El grupo heterogéneo de trastornos leucémicos agudos de células hematopoyéticas mieloides se ha denominado una variedad de nombres, incluyendo leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, y leucemia no linfocítica aguda. El carácter mieloide de los blastos se puede determinar mediante detección de los hallazgos morfológicos e inmunológicos característicos. Los aspectos clínicos de la enfermedad se repasan por C. A. Schiffer y R. M. Stone en Cancer Medicine, Ed. David W. Kufe et al., 6.sup.th Edition, B. C. Decker, 2003, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

Debido al efecto dual sobre las rutas de supervivencia y mitótica de las células tumorales, Rigosertib tiene utilidad potencial en una variedad de tipos de cáncer, incluyendo neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Los ensayos clínicos en curso están evaluando la actividad de Rigosertib en MDS: ensayos de Fase III y Fase II, incluyendo otras neoplasias sanguíneas AML y CLL: ensayos de Fase I, tumores sólidos, incluyendo Fase II aleatorizada en cáncer pancreático metastásico y Fase II en cáncer de ovarios.

Los amplios estudios de Fase I, Fase II y Fase III con Rigosertib se han llevado a cabo o se están llevando a cabo en instituciones

punteras en los Estados Unidos de América y en el extranjero, en más de 1200 pacientes con tumores sólidos y cánceres hematológicos, incluyendo MDS y AML. MDS y AML son trastornos sanguíneos ampliamente reconocidos como difíciles de manejar, con opciones terapéuticas limitadas disponibles para los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad multirresistente.

Rigosertib ha sido seguro y activo en pacientes con MDS y AML tratados en ensayos clínicos de Fase I y Fase II diseñados para determinar la dosis óptima y la eficacia antileucémica de este fármaco. Estos estudios son una parte de la amplia evaluación de la seguridad y actividad de Rigosertib. Hasta la fecha, más de 400 pacientes con MDS o AML han sido tratados en ensayos clínicos de Fase I y Fase II. Estos estudios han conducido a un ensayo crucial de Fase III de múltiples sitios en curso en pacientes con MDS con mayor riesgo que han fracasado en el tratamiento previo con agentes hipometilantes.

Según una realización, Rigosertib se administró como una infusión intravenosa a pacientes con MDS. En un ensayo, los pacientes recibieron 800 mg de Rigosertib durante dos a cinco días cada dos semanas. Según otra realización, los pacientes recibieron 650 a 1,700 mg de Rigosertib durante tres a seis días cada dos semanas. Según todavía otra realización, los pacientes se trataron inicialmente con 800 mg a 1,500 mg de Rigosertib durante dos días cada semana durante tres semanas, seguido de una semana sin tratamiento. El programa de tratamiento en estos estudios se cambió más tarde a 1,800 mg de Rigosertib por día durante tres días cada dos semanas. En general, los pacientes mostraron al menos una disminución del 50 por ciento o estabilización en el número de células de médula ósea inmaduras (blastos).

Según una realización, Rigosertib se administra en una infusión intravenosa a pacientes con cáncer con 650 mg a 3,120 mg por día.

Según una realización, Rigosertib se administra oralmente a pacientes con MDS. En un ensayo, se administraron 70 mg, 140 mg, 280

mg, 560 mg, y 700 mg una vez al día durante una semana, y en otro ensayo se administró Rigosertib 70 mg BID, 140 mg BID, 280 mg BID, 560 mg BID, 700 mg BID, o un total de 1120 mg por día en dosis divididas durante los primeros 14 días de un ciclo de 21 días.

Según una realización, Rigosertib se administró oralmente a pacientes con MDS en un programa de dosis bifurcado. En un ensayo, se administraron 560 mg en la mañana y, como una segunda dosis, 280 mg en la noche durante dos semanas, seguido de una semana de reposo de Rigosertib. Cuando se administra oralmente, Rigosertib se administra típicamente en ayunas, particularmente alrededor de 1 a alrededor de 2 horas antes o después de una comida, y más particularmente alrededor de 2 horas antes o después de una comida.

Según una realización, Rigosertib se administra oralmente a pacientes con cáncer en un régimen de dosificación destinado a reducir la toxicidad urotelial, que comprende administrar 560 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 560 mg o 280 mg administrados alrededor de 2 horas después de la comida o alrededor de 6 a alrededor de 8 horas después de la primera dosis; o que comprende administrar 840 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 280 mg administrados a alrededor de 2 horas después de la comida o alrededor de 6 a alrededor de 8 horas después de la primera dosis. Según el modelo, administrando la segunda dosis a un intervalo más corto, la concentración de Rigosertib y sus metabolitos en la vejiga se reducirá durante el ciclo del sueño, y por lo tanto se reducirá la toxicidad urotelial. En una realización, el Rigosertib se administra durante tres semanas, seguido de una semana de descanso.

Se pretende aquí que al citar tales intervalos especificados, los intervalos citados también incluyan aquellas cantidades enteras específicas entre los intervalos citados. Por ejemplo, el intervalo de alrededor de 650 mg a 1,700 mg de Rigosertib, u 800 mg a 1,500 mg de Rigosertib, pretende englobar también 600 mg, 750 mg, 850 mg, 900 mg,

950 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1600 mg, y 1700 mg de Rigosertib.

5 En otra realización, la eficacia de Rigosertib se mostró en pacientes con MDS con mayor riesgo que habían fracasado previamente en el tratamiento con Vidaza (azacitidina) o Dacogen (decitabina). Encontraron que el fracaso del tratamiento previo no tuvo un impacto negativo sobre la respuesta a Rigosertib. Estos pacientes experimentaron
10 al menos una disminución del 50 por ciento o estabilización en el número de células de médula ósea inmaduras, y su supervivencia de la mediana fue alrededor de 36 semanas.

Cánceres con resistencia adquirida

15 Según una realización de la invención, el compuesto de la invención se puede administrar a pacientes con cáncer resistente a fármacos, antes de, concomitantemente con, y/o subsiguientemente a la administración del agente anticanceroso específico al que el paciente con cáncer ha adquirido resistencia.

20 Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos (incluyendo agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides, inhibidores de topoisomerasas, anticuerpos monoclonales, entre otros), agentes moduladores de la eritropoyesis que comprenden ESAs, incluyendo EPO (EPO endógeno, recombinante y/o sintético), epoetina alfa, Procrit, Epogen, epoetina beta,
25 darbepoetina alfa, y/o metoxipolietilenglicol-epoetina beta; inhibidores de ADN metiltransferasa (incluyendo azacitidina, decitabina, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina, zebularina, fazarabina, hidralizina, procaína, procainamida, galato de epigallocatequina, psammaplin A, o ácido (S)-2-(1,3-fioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)-propiónico,
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), inmunomoduladores tales como lenalidomida, entre otros.

El fracaso de un cáncer de un paciente a la hora de responder a una terapia específica puede resultar de una de dos causas generales:

factores del hospedante, y alteraciones genéticas o epigenéticas específicas en las células cancerosas. Los factores del hospedante incluyen mala absorción o metabolismo o excreción rápido de un fármaco, que da como resultado niveles séricos bajos; mala tolerancia a los efectos de un fármaco, especialmente en pacientes ancianos, que da como resultado la necesidad de reducir las dosis por debajo de los niveles óptimos; la incapacidad para suministrar un fármaco al sitio de un tumor, como podría ocurrir con tumores voluminosos o con agentes biológicos de peso molecular elevado y baja penetración tisular tales como anticuerpos monoclonales e inmunotoxinas. Además, diversas alteraciones en el entorno del tumor del hospedante pueden afectar a la respuesta del tumor a la terapia anticancerosa, incluyendo estos efectos metabolismo local de un fármaco por células normales, rasgos anormales y/o no habituales del suministro de sangre del tumor que pueden afectar al tiempo de tránsito de los fármacos en los tumores, entre otros.

La composición farmacéutica de la invención y el régimen terapéutico, como se reivindican, son eficaces para superar uno o más de los obstáculos mencionados anteriormente en la terapia contra el cáncer al elevar la tolerancia o resistencia a agentes o terapias contra el cáncer. En consecuencia, el método de la invención proporciona herramientas adicionales para la terapia eficaz contra el cáncer, para combatir y vencer la resistencia a fármacos en pacientes con cáncer.

La multirresistencia a fármacos, el principal mecanismo mediante el cual muchos cánceres desarrollan resistencia a fármacos quimioterapéuticos, es un factor importante en el fracaso de muchas formas de quimioterapia. Afecta a pacientes con una variedad de cánceres de la sangre y tumores sólidos. Los tumores consisten habitualmente en poblaciones mixtas de células neoplásicas, algunas de las cuales son sensibles a fármacos mientras que otras son resistentes a fármacos. La quimioterapia puede destruir las células sensibles a fármacos, pero deja atrás una mayor proporción de células resistentes a

fármacos. A medida que el tumor comienza a crecer de nuevo, la quimioterapia puede fracasar debido a que las células tumorales que quedan son ahora resistentes a fármacos.

La resistencia a la terapia se ha correlacionado con la presencia de al menos dos “bombas” moleculares en membranas de células tumorales que expelen de forma activa fármacos quimioterapéuticos desde el interior. Esto permite a las células tumorales evitar los efectos tóxicos del fármaco o los procesos moleculares en el núcleo o el citoplasma. Las dos bombas encontradas comúnmente para conferir quimiorresistencia en cáncer son glicoproteína P y la denominada proteína asociada a multirresistencia (MRP). Debido a su función e importancia, son las dianas de varios esfuerzos contra el cáncer.

Según una realización, las composiciones y métodos de la invención superan la resistencia a inhibidores de ADN metiltransferasa, ESAs, o una combinación de los mismos.

Los métodos y composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de cáncer y la anemia asociada con cáncer, específicamente en pacientes que tienen resistencia adquirida a eritropoyetina (EPO) exógena. La resistencia a EPO exógena está asociada con un mayor riesgo de muerte. La anemia en pacientes con cáncer surge a través de muchos mecanismos diferentes de acciones y rutas; puede ser los efectos directos de las células cancerosas en el cuerpo, como resultado de productos biológicamente activos de las células cancerosas, o como una consecuencia del tratamiento del cáncer. También hay una asociación entre la anemia y la progresión de cánceres de la sangre. Las causas principales de la anemia son producción deficiente de eritropoyetina (EPO), deficiencia de hierro, y una enfermedad crónica con resistencia a EPO endógena. Hasta 10% de pacientes que reciben EPO son hiposensibles a la terapia, y requieren grandes dosis del agente. Las citocinas proinflamatorias antagonizan la acción de EPO al ejercer un

efecto inhibidor sobre células progenitoras eritroides y al interrumpir el metabolismo del hierro. Véase la patente US 8,664,272 B2.

5 La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente asociada con tal recipiente o recipientes, puede haber una información escrita en la forma prescrita por una agencia gubernamental
10 que regula la fabricación, uso o venta de sustancias farmacéuticas o productos biológicos, información escrita la cual refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para la administración a seres humanos.

15 Esta invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar de ningún modo como que imponen limitaciones sobre el alcance de la misma. Por el contrario, se ha de entender claramente que se puede recurrir a otras diversas realizaciones, modificaciones, y equivalentes de las mismas que, tras leer la descripción aquí, pueden sugerir por sí mismas aquellos expertos en la
20 técnica sin separarse del espíritu de la presente invención y/o el alcance de las reivindicaciones anejas.

EJEMPLOS

25 La sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) se sintetizó como se describe en el Ejemplo 4a en el documento US 7,598,232. Sin embargo, se pueden usar otros métodos farmacéuticamente adecuados. La sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona puede
contener 0.1% a 3% de agua.

30 PEG 400 se obtuvo de Croda, y puede contener 0.1 a 2% de agua. Tiene una densidad de 1.13 g/ml.

EJEMPLO 1

Medida de pH mediante el método de dilución y método de sonda directa

Método de dilución

Disuélvanse 5 g de muestra en 100 ml de agua libre de dióxido de carbono, y añádanse 0.30 ml de disolución saturada de cloruro potásico. La técnica detallada de preparación de la muestra se describe en el Segundo Suplemento a USP 39-NF34; p. 8562. Mídase el pH de la disolución resultante a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ como se describe en USP 39 <791>.

2.1 Medida del pH mediante método de sonda directa, también denominado pH sin diluir

La sonda Solvotrode (Metrohm, nº de Catálogo: 6.0339.010, o equivalente) se diseña para medir el pH de disoluciones no acuosas, que generalmente se refieren a disoluciones que tienen $\leq 2.0\%$ de agua. En primer lugar, la nueva sonda se inspecciona, se acondiciona y se ensaya antes del uso, siguiendo las instrucciones del fabricante. Después, se lleva a cabo una calibración en el pH-metro con el electrodo Solvotrode mediante el uso de disoluciones amortiguadoras estándar de pH de 4, 7, 9 y 12. El pH de una disolución amortiguadora de pH 13 (KCl 0.2 M ajustada a pH hasta 13 mediante NaOH 0.2 M) se comprobó como un estándar de agrupamiento. El intervalo válido del método es pH 9.1 a 13.0. Tras la calibración, cámbiese a modo "Medida" en el pH-metro; aclárese el electrodo con agua destilada y elimínese el agua del bulbo usando un tejido suave. Tómese la disolución de producto farmacéutico y permítase que la muestra alcance la temperatura ambiente. Obténgase y regístrese la temperatura de la muestra (debería de estar dentro de $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$). Después, viértase una cantidad mínima de muestra de 15 ml en un vaso de precipitados o copa de 20 ml limpio. Déjese caer una pequeña barra agitadora en el vaso de precipitados. Colóquese la muestra en una placa de agitación y comiencese a agitar. Sumérjase el bulbo del electrodo en la muestra, y comiencese el cronómetro. Regístrese el valor del pH en 3 cifras decimales en 10 min. Límpiase y aclárese a conciencia el electrodo con agua DI. Hidrátase el electrodo y mídase el pH una vez más usando la misma muestra. Después de terminar todo el análisis de la muestra,

verifíquese la lectura de la disolución amortiguadora de pH 13 como disolución de agrupamiento. Calcúlese y dé a conocer el valor medio de pH con 2 cifras decimales. Este método se usa para determinar el pH sin diluir de la formulación. El pH sin diluir es típicamente alrededor de 2 unidades de pH mayores que una muestra correspondiente medida usando el Método de Dilución.

EJEMPLO 2

Fabricación y estabilidad a largo plazo de producto farmacéutico sin pH ajustado y con pH ajustado para inyección de Rigosertib (ON 01910.Na)

Introducción

La inyección de Rigosertib (ON 01910.Na) (75 mg/ml) se fabricó inicialmente sin ajuste del pH. La formulación del producto farmacéutico es una disolución no acuosa de Rigosertib en PEG 400. La estabilidad del producto farmacéutico se mejoró significativamente incrementando el pH del producto farmacéutico mediante adición de NaOH. El procedimiento de fabricación y la estabilidad se compararon entre los productos farmacéuticos sin pH ajustado (ZBN060 y ZBN061) y los productos farmacéuticos con pH ajustado (ZBP026 y ZBR006). También se proporciona el dato sobre disoluciones acuosas de Rigosertib en 25% de PEG 400/75% de amortiguador de fosfato, pH 10.0, y 50% de PEG 400/50% de amortiguador de fosfato, pH 10.0, como se muestra en los Ejemplos VIII y IX de la patente US 8,476,320 B1.

Procedimiento de fabricación

El concentrado sin pH ajustado de ON 01910.Na se preparó añadiendo pequeñas cantidades de ON 01910.Na API lentamente a PEG 400. Los contenidos se mezclaron hasta que se disolvieron completamente. Después, la disolución se filtró antes de introducirla en los viales, taparlas y cerrarlas herméticamente.

Para el concentrado de pH ajustado, el PEG 400 se pretrató con NaOH 4.0 N para incrementar el pH sin diluir hasta alrededor de pH 10 a

alrededor de pH 11. Después, se inició la formación de la composición añadiendo lentamente ON 01910.Na API con agitación en el PEG 400 tratado con NaOH. Tras agitar durante 2 horas, el pH de la mezcla se midió mediante el método de sonda directa, y si el pH no estaba dentro del objetivo (12.8 ± 0.2), se añadió NaOH 4.0 N adicional en incrementos de ~250 μ l a la mezcla. La agitación se continuó durante otros 30-40 minutos antes de la siguiente medida del pH, hasta que el pH final alcanzó el pH objetivo (12.6 ± 0.2). La composición final de ZBR006 contenía 0.8% de agua, y se calculó que el contenido final de agua de ZBP026 era 0.9% en peso. Después, la disolución del producto farmacéutico se filtró antes de rellenar el vial, taparlo y cerrarlo herméticamente. En la Tabla 1 se proporcionan las cantidades totales de los ingredientes para los dos lotes de formulación de pH elevado según la presente invención.

Tabla 1: Composición de formulación de pH elevado de Rigosertib

Ingredientes	ZBP026	ZBR006
ON 01910. Na	2.625 Kgs	3.75 Kgs
PEG 400	37.342 Kgs	54.06 Kgs
Disolución de hidróxido de sodio 4N	110 ml	205 ml

Estabilidad

Los viales del producto farmacéutico se colocaron en cámaras de estabilidad a diferentes condiciones, y las muestras se extrajeron para el análisis a diferentes puntos de tiempo según los protocolos de estabilidad. En la Tabla 2 se resume la impureza total a la condición de almacenamiento de 25°C/60% RH para los cuatro lotes anteriores, así como las formulaciones acuosas de 25% y 50% de PEG/amortiguador de los Ejemplos VIII y IX de la patente US 8,476,320. En la Figura 1 también se representa gráficamente la impureza total entre los diferentes lotes.

Tabla 2. Sumario de impureza total a la condición de 25°C/60% RH. NA: no disponible.

5	Nº de Lote de DP	ZBR006	ZBP026	ZBN060	ZBN061	25%PEG	50%PEG
10	Nº de Lote de API	14208342	ONA1NA05J	ONA1NA03J	ONA1NA04J	NA	NA
	Llenado de Vial (ml)	24	8	24	24	NA	NA
15	pH inicial	12.71*	12.65*	9.11*	9.02*	10.97**	10.68**
	Tiempo (M)	Impureza total (%)					
	0	0.17	0.07	0.66	0.54	0.72	0.83
	0.5	NA	NA	NA	NA	1.00	0.91
20	1	0.18	0.11	1.7	2	0.94	0.88
	1.5	NA	NA	NA	NA	1.03	0.92
	2	NA	0.20	2.9	2.5	2.07	0.98
	3	0.27	0.20	2.4	2.2	2.25	1.99
	4	NA	NA	NA	NA	2.43	1.04
	5	NA	NA	NA	NA	4.39	1.10
25	6	0.28	0.28	2.3	2.2	7.21	1.33
	9	0.24	0.32	2.5	2.45	7.16	1.32
	12	0.36	0.42	2.4	2.2	6.57	1.33
	18	0.40	0.50	NA	NA	NA	NA

* Se usó el método de sonda directa, de pH sin diluir

30 ** El pH se midió usando una sonda estándar para disoluciones acuosas sin dilución adicional de la muestra; USP 39 <791>

Sumario

La impureza total para el producto farmacéutico sin pH ajustado (ZBN060 y ZBN061) estaba fuera del límite de especificación (2.0%)

cuando se almacenó a 25°C/60% RH durante 2 meses y más. El 25% de PEG con amortiguador de fosfato también estaba fuera de la especificación cuando se almacenó a 25°C/60% RH durante 2 meses y más. Por el contrario, la impureza total se redujo enormemente en la liberación para el producto farmacéutico con el pH ajustado (ZBR006 y ZBP026), y el incremento también se ralentizó significativamente en la misma condición de almacenamiento (25°C/60% RH). La impureza total no fue mayor que 0.5% incluso después de un almacenamiento durante 18 meses a 25°C/60% RH, mientras que la impureza total para las otras formulaciones fue alrededor de 1.3% a los 12 meses. Sería de esperar que la impureza total del producto farmacéutico con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) estuviese dentro de la especificación (NMT2.0%) a 25°C/60% RH durante 24 meses, basado en la tendencia.

EJEMPLO 3

Absorción oral de Rigosertib en perros tras la dosificación con disolución de Rigosertib

Introducción

Se dosificaron disoluciones orales de Rigosertib (ON 01910.Na) a perros beagle machos sin tratamiento previo, y se compararon las absorciones entre las dos formulaciones.

1. Procedimiento experimental

Se prepararon dos formulaciones de disoluciones orales de Rigosertib:

A. Concentrado de pH normal de 75 mg/ml de ON 01910.Na (pH final mediante USP <791>: 7.11)

B. Concentrado de pH elevado de 75 mg/ml de ON 01910.Na (pH final mediante USP <791>: 10.12)

2.1. Preparación de formulación de producto farmacéutico

El concentrado sin pH ajustado de ON 01910.Na se preparó añadiendo lentamente ON 01910.Na API a PEG 400, y se agitó usando agitación por la parte superior hasta que se obtuvo una disolución

homogénea. El producto farmacéutico se filtró entonces a través de un
filtro de membrana de 0.45 μm . El pH del producto farmacéutico final se
5 midió según el método de dilución (el pH final es 7.11), y después se
almacenó en estado refrigerado. La formulación de pH elevado se preparó
añadiendo en primer lugar NaOH 4.0 N al vehículo de PEG 400, y
añadiendo entonces lentamente una cantidad pesada de ON 01910.Na
API y mezclando durante ~ 2 h hasta que se obtuvo una disolución
10 homogénea. El pH de la disolución se midió y después se ajustó con
NaOH 4.0 hasta que se logró un pH próximo a 10. El producto
farmacéutico se filtró entonces a través de un filtro de membrana, y el pH
final se midió mediante el método de dilución. El producto farmacéutico se
filtró entonces a través de un filtro de membrana de 0.45 μm , y se
15 almacenó en estado refrigerado antes del uso. El pH final es 10.12. La
concentración final de ambas formulaciones fue ~ 75 mg/ml.

2.2. Dosificación a los animales y recogida de sangre

Todos los animales ayunaron durante al menos 12 horas antes de
la administración oral única a 25 mg/kg vía sonda nasogástrica oral. Se
20 recogieron aproximadamente 1.0 ml de sangre completa en un tubo que
contiene K_2EDTA , vía la vena yugular. En la predosis, se recogieron
aproximadamente 10 ml de sangre completa. Aproximadamente 30
minutos después de la recogida, la sangre se mezcló suavemente para
asegurar la distribución del anticoagulante. Inmediatamente después de
25 que la muestra de sangre se recogió y se mezcló, se colocó en hielo
húmedo, o se refrigeró, y después se centrifugó a 4-8°C durante 10
minutos a aproximadamente 3,000 rpm. Entonces, se recogió el plasma y
se almacenó congelado a aproximadamente -80°C dentro de las dos
30 horas a partir de la recogida de la muestra. Más abajo se describe el
diseño detallado del estudio (**Tabla 3**).

Tabla 3: Diseño del estudio

Grupo nº	Animal nº	Artículo de ensayo	Nivel de dosificación (mg)	Vía de dosificación	Programa de dosificación	Tiempos de recogida de sangre (h)
1	3	ON01910.Na 75 mg/ml pH no ajustado (A)	25 mg/kg	PO	Una vez, Día 1	Predosis*, 0.5, 1,2,4,8,12 y 24 h
Período de reposo farmacológico de 96 horas						
2*	3	ON01910.Na 75 mg/ml pH elevado (B)	25 mg/kg	PO	Una vez, Día 5	Predosis*, 0.5 1,2,4,8,12 y 24 h
*: Los mismos animales del grupo 1 fueron dosificados para el grupo 2						

2.3. Determinación de la concentración de fármaco mediante el método de LC-MS/MS

La concentración de fármaco en muestras de plasma de perro se determinó a través de monitorización de reacciones múltiples (MRM) mediante un ensayo de LC-MS/MS desarrollado en el laboratorio, con un intervalo de calibración de 10-4000 ng/ml para ON 01910. De forma breve, las muestras se extrajeron mediante un método de precipitación de proteínas usando cinco volúmenes de acetonitrilo. Después de someterlas a vórtice, las muestras se centrifugaron a 12,000 rpm durante 5 minutos en condiciones refrigeradas. El sobrenadante se recogió entonces, y se inyectaron 5 µl en el sistema de LC/MS/MS Agilent 6410 para el análisis. La fase móvil A (MPA) es acetato de amonio 10 mM en agua, y la fase móvil B (MPB) es ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo. Las muestras se separaron mediante elución isocrática con 50% de MPB durante 5.5 min. en una columna Hypersil BDS C18 (5 µm, 100 x 2.1 mm). El caudal usado fue 0.25 ml/min.

2. Resultados

Las concentraciones de ON 01910 tras la dosificación con dos disoluciones del producto farmacéutico ON 01910.Na diferentes se resumen en la Tabla 4, la cual proporciona los datos de perros individuales identificados como A1, A2, y A3, en la que al mismo perro se le administró en primer lugar la formulación sin pH ajustado y después la formulación de pH elevado, con un período de reposo farmacológico de 96 horas entre la dosificación. La absorción y la exposición del fármaco es significativamente mayor en perros dosificados oralmente con la formulación de pH elevado, en comparación con la formulación de pH normal.

Datos de perros

Tabla 4. Absorción oral de Rigosertib en perro individual – Dosis – 25 mg/kg

Formulación	Número del animal	Cmax (ng/ml)	AUC (ng-h/ml)
pH no ajustado	A1	2836	4352.3
pH elevado	A1	2492.4	2543.9
pH no ajustado	A2	451.77	2054
pH elevado	A2	3497.4	5880.5
pH no ajustado	A3	486.84	2025.7
pH elevado	A3	7252.9	11346

EJEMPLO 4

Absorción oral de Rigosertib en perros tras la dosificación con formulación de Rigosertib preparada usando diferentes lotes de API

Introducción

Se dosificaron disoluciones orales de Rigorsertib (ON 01910.Na) a
perros beagle machos en ayunas sin tratamiento previo, y las absorciones
se compararon entre tres formulaciones.

Procedimiento experimental

Se prepararon tres formulaciones de disoluciones orales de
Rigosertib:

C. Concentrado sin pH ajustado de 75 mg/ml de ON 01910.Na (pH final
mediante USP <791>: 6.98; nº de lote de API: ONA1LA03J)

D. Concentrado de pH elevado de 75 mg/ml de ON 01910.Na (pH final
mediante USP <791>: 9.82; nº de lote de API: ONA1LA03J)

E. Concentrado de pH elevado de 75 mg/ml de ON 01910.Na (pH final
mediante USP <791>: 9.80; nº de lote de API: ONA1NA04J)

Preparación de formulación de producto farmacéutico

El concentrado sin pH ajustado de ON 01910.Na (nº de lote de
API ONA1LA03J) se preparó añadiendo simplemente ON 01910.Na API
lentamente a una disolución de PEG 400, y se agitó usando agitación por
la parte superior hasta que se obtuvo una disolución homogénea. El
producto farmacéutico se filtró entonces a través de un filtro de membrana
de 0.45 µm. El pH del producto farmacéutico final se midió según el
método de dilución (el pH final es 6.98), y después se almacenó en
condiciones refrigeradas.

Las formulaciones de pH elevado se prepararon añadiendo en
primer lugar NaOH 4.0 N al vehículo de PEG 400, y añadiendo entonces
lentamente una cantidad pesada de ON 01910.Na API y mezclando
durante ~ 2 h hasta que se obtuvo una disolución homogénea. El pH de la
disolución se midió mediante el método de dilución de USP<791>, y
después se ajustó con NaOH 4.0 hasta que se logró un pH próximo a 10.
El producto farmacéutico se filtró entonces a través de un filtro de
membrana, y el pH final se midió mediante el método de dilución. El
producto farmacéutico se filtró entonces a través de un filtro de membrana
de 0.45 µm, y se almacenó en estado refrigerado antes del uso. En la

formulación de pH ajustado, se usaron dos lotes diferentes de API (lote n°: ONA1LA03J y ONA1NA04J) a fin de comparar si el API tiene cualquier impacto sobre la absorción.

Dosificación de los animales y recogida de sangre

Todos los animales ayunaron durante la noche antes de la administración oral única a 25 mg/kg vía colocación oral. Se recogieron aproximadamente 1.0 ml de sangre completa en un tubo que contiene K₂EDTA, vía la vena yugular. En la predosis, se recogieron aproximadamente 10 ml de sangre completa. Aproximadamente 30 minutos después de la recogida, la sangre se mezcló suavemente para asegurar la distribución del anticoagulante. Inmediatamente después de que la muestra de sangre se recogió y se mezcló, se colocó en hielo húmedo, o se refrigeró, y después se centrifugó refrigerada a 4-8°C durante 10 minutos a aproximadamente 3,000 rpm. Entonces, se recogió el plasma y se almacenó congelado a aproximadamente -80°C dentro de las dos horas a partir de la recogida de la muestra. Más abajo se describe el diseño detallado del estudio (**Tabla 5**).

Tabla 5: Diseño del estudio

Grupo n°	Animal n°	Artículo de ensayo	Nivel de dosificación (mg)	Vía de dosificación	Programa de dosificación	Tiempos de recogida de sangre (h)
1	3	ON01910. Na 75 mg/ml pH normal (A)	25 mg/kg	PO	Una vez, Día 1	Predosis*, 0.5, 1,2,4,8,12 y 24 h
Período de reposo farmacológico de 96 horas						
2*	3	ON01910. Na 75 mg/ml pH elevado-LA03J (B)	25 mg/kg	PO	Una vez, Día 5	Predosis*, 0.5 1,2,4,8,12 y 24 h

Período de reposo farmacológico de 72 horas						
3*	3	ON01910. Na 75 mg/ml pH elevado- NA04J (C)	25 mg/kg	PO	Una vez, Día 8	Predosis*, 0.5, 1,2,4,8,12 y 24 h
*: Los mismos animales del grupo 1 fueron dosificados para los grupos 2 y 3						

Determinación de la concentración de fármaco mediante el método de LC-MS/MS

La concentración de fármaco en muestras de plasma de perro se determinó a través de monitorización de reacciones múltiples (MRM) mediante un ensayo de LC-MS/MS desarrollado en el laboratorio, con un intervalo de calibración de 10-5000 ng/ml para ON 01910, como se describe anteriormente para el Ejemplo 3.

Resultados

En la Tabla 5 se muestran la C_{max} y la AUC de ON 01910 tras la dosificación con tres disoluciones de producto farmacéutico ON 01910.Na diferentes para los perros individuales. Los datos mostraron que los perros mostraron una mayor absorción en perros administrados oralmente con la formulación de pH elevado, en comparación con la formulación de pH normal, independientemente del lote de la sustancia farmacéutica usado en la formulación.

Tabla 6. Absorción oral de Rigosertib en perros – Dosis – 25 mg/kg; n = 3

Formulación	Número del animal	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng-h/ml)
pH no ajustado	A1	1014.08	2194.83
pH elevado-LA03J (B)	A1	4482.98	7468.25
pH elevado-NA04J	A1	2341.79	4348.10

(C)			
pH no ajustado	A2	678.98	1933.29
pH elevado-LA03J (B)	A2	372.03	928.82
pH elevado-NA04J (C)	A2	2826.25	5504.01
pH no ajustado	A3	3521.29	5351.44
pH elevado-LA03J (B)	A3	4212.17	3828.17
pH elevado-NA04J (C)	A3	5312.99	7362.67

EJEMPLO 5

Absorción oral de Rigosertib en perros tras la dosificación con tres cápsulas diferentes

Introducción

Se dosificaron tres formas diferentes de formulación oral de Rigosertib (ON 01910.Na) a perros beagle, y las absorciones se compararon entre las diferentes formulaciones.

Procedimiento experimental

Se prepararon tres formulaciones de Rigosertib oral:

A. Cápsulas entéricas enTRinsic™ llenas de 280 mg de polvo de API ON 01910.Na

B. Cápsulas entéricas enTRinsic™ llenas de 140 mg de formulación de pH elevado de ON 01910.Na

C. Cápsulas de Softgel llenas de 280 mg de formulación sin pH ajustado de ON 01910.Na (nº de lote Pii: 19702.008A)

Preparación de formulación de producto farmacéutico de pH elevado

La formulación de pH elevado se preparó como sigue (para 200 ml de formulación del fármaco):

Pésense 169.46 g de PEG 400 (PEG 400 refinado de Croda Super) en un vaso de precipitados de 500 ml. Se determinó que el pH inicial era 5.90 usando sonda directa con agitación (nº de cat. de Metrohm: 6.0229.010). Tras añadir 0.5 ml de NaOH 4.0 N y agitar durante ~ 30 minutos a temperatura ambiente, se determinó que el pH era 13.39. Después, se añadió lentamente al PEG 400 de pH ajustado 57.14 g de la sustancia farmacéutica ON 01910.Na (nº de lote: 14208344). La mezcla se agitó a 700 rpm durante ~ 1 hora hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Se midió el pH, siendo 10.31, mediante el método de sonda directa. El procedimiento de añadir NaOH 4.0 N y medir su pH nuevamente después de ~30 minutos, agitando cada vez, se repitió hasta que el pH estuvo entre 12.30-13.00 mediante el método de sonda directa. La cantidad total de NaOH 4.0 N añadida fue ~0.6 ml, y el pH final de la disolución del producto farmacéutico fue 12.69. El tiempo total de mezclamiento fue ~3 horas. La formulación de pH ajustado se filtró a través de tamices de 250 µm para obtener una disolución amarilla clara transparente. El pH final del producto farmacéutico filtrado fue 12.26. Almacénese el producto farmacéutico final en viales de vidrio en estado refrigerado. La concentración final de la formulación fue 280 mg/ml.

Llenado de las cápsulas

Para la formulación A, pésense cuidadosamente 280 mg de polvo de sustancias farmacéuticas ON 01910.Na, e introdúzcanse manualmente en las cápsulas vacías enTRinsic. Ciérrese la tapa. Para la formulación B, transfíranse 0.56 g de la formulación de pH elevado, que contiene alrededor de 140 mg de fármaco, mediante una jeringuilla a las cápsulas vacías enTRinsic. Ciérrese la tapa. El softgel de la Formulación C contiene 1 ml de formulación sin pH ajustado que contiene alrededor de 280 mg de fármaco.

Preparación de cápsulas de gelatina blandas con 280 mg de ON 01910.Na (Rigosertib) oral (Formulación C)

Las cápsulas de gelatina blandas de Rigosertib estaban compuestas de cápsulas opacas con forma oblonga de color amarillo con ON 01910.Na que contienen una disolución transparente espesa. Estas cápsulas contenían adicionalmente Gelatina, NF; Glicerina, USP; Disolución de Sorbitol Sorbitán, NF; Opatint White (G-18000); polvo de FD&C Yellow #6; D&C Yellow #10; y Agua Purificada, USP. Las cápsulas de Rigosertib se fabricaron en una concentración de 280 mg según lo siguiente. Cada cápsula de concentración de 280 mg, que pesa 1000 mg, contenía 280 mg de ON 01910.Na disuelto en 673.4 mg de Polietilenglicol 400, NF, (Dow Chemical Company); 20 mg de Polietilenglicol 4000, NF, (Dow Chemical Company), y 26.6 mg de agua purificada, USP.

El procedimiento de fabricación para 280 mg de producto farmacéutico implicó añadir ON 01910.Na a PEG 400 en un recipiente de acero inoxidable bajo un manto de nitrógeno. El producto se homogeneizó a 15°C hasta 20°C hasta que los excipientes y el fármaco se dispersaron completamente. El producto se mantuvo a temperatura ambiente durante 9 a 12 horas, y después se comprobó visualmente en busca de cualesquiera partículas sin disolver. Si había partículas sin disolver, los contenidos se homogeneizaron en un baño de hielo o refrigerador durante 30 a 60 minutos. Los contenidos se hicieron pasar entonces a través de un tamiz manual de malla nº 40, y entonces se recogió todo el material tamizado. El producto se desaireó a vacío durante no menos de una hora y hasta que no se observaron burbujas de aire. El producto se encapsuló entonces, se secó y se inspeccionó visualmente para eliminar fugas, irregularidades, subllenados, y pegajosidad.

Dosificación de animales y recogida de sangre

Se asignaron nueve perros Beagle machos a tres grupos (3 perros/Grupo). Todos los animales ayunaron durante la noche antes de la administración oral única con cápsulas de una dosis plana de 280 mg. Se recogió aproximadamente 1.0 ml de sangre completa en un tubo que contiene K₂EDTA vía las venas yugulares o venas de las extremidades,

excepto que se extrajeron 2 ml de sangre completa de cada perro en la predosis. La sangre se invirtió suavemente para asegurar un
mezclamiento uniforme con el anticoagulante. Inmediatamente después
de que la muestra de sangre se recogió y se mezcló, se colocó en
paquetes de hielo húmedo o de hielo, y se centrifugó de forma refrigerada
a 4-8°C durante 10 minutos a aproximadamente 3,000 rpm. Entonces se
recogió el plasma en tubos de 1.5 ml con tapa de cierre a presión
premarcados, y se almacenó congelado a aproximadamente -80°C dentro
de las dos horas a partir de la recogida de la muestra. A continuación se
describe el régimen detallado de dosificación (Tabla 7).

Tabla 7: Diseño del estudio

Grupo n°	Anima l n°	Artículo de ensayo	Formulación	Nivel de dosifica ción (mg)	Cantidad de dosis	Vía de dosificaci ón y régimen	Tiempos de recogida de sangre
1	1001 1002 1003	ON01910. Na	Cápsulas enTRinsic llenas de polvo	280 mg	1 x 280 mg	PO, Una vez por día	Predosis *, 0.5, 1,2,4,8,1 2 y 24h.
2	2001 2002 2003	ON01910. Na	Cápsulas enTRinsic llenas de formulación de pH elevado	280 mg	2 x 140 mg	PO, Una vez por día	Predosis *, 0.5 1,2,4,8,1 2 y 24h.
3	3001 3002 3003	ON01910. Na	Softgel	280 mg	1x 280 mg	PO, Una vez por día	Predosis *, 0.5, 1,2,4,8,1 2 y 24h.
Comentarios		*Se extraerán 2 ml de sangre completa de cada perro en la predosis para la matriz.					

Determinación de la concentración de fármaco mediante el método de LC-MS/MS

La concentración de fármaco en las muestras de plasma se determinó a través de monitorización de reacciones múltiples (MRM) mediante un ensayo de LC-MS/MS validado, con un intervalo de calibración de 10-10,000 ng/ml para ON 01910 y 1-1000 ng/ml para su metabolito potencial ON 01500. De forma breve, las muestras se extrajeron mediante el método de precipitación de proteínas usando cuatro volúmenes de acetonitrilo. Tras someter a vórtice, las muestras se centrifugaron a 14,000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se diluyó entonces adicionalmente tres veces con 20% ACN/80% H₂O, y se inyectaron 3 µl en un sistema de LC/MS/MS AB Sciex API-4000 para análisis. La fase móvil A (MPA) es acetato de amonio 10 mM en agua, y la fase móvil B (MPB) es ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo. Las muestras se separaron mediante elución isocrática con 55% de MPB en una columna Hypersil BDS C18 (5 µm, 100 x 2.1 mm). El caudal usado fue 0.25 ml/min., y después se cambió a 0.5 ml/min. desde 2.6 hasta 4.4 minutos, para lavar la columna. El tiempo total del experimento fue ~5.1 minutos.

Resultados

En la **Figura 2** se representan gráficamente las concentraciones de ON 01910 tras la dosificación con tres formulaciones orales diferentes frente al tiempo de dosificación. El parámetro farmacocinético C_{max} se calculó y se resume en la **Tabla 8**. Los datos mostraron que la exposición al fármaco aumentó en ~1.7 veces en perros dosificados con cápsulas enTRinsic rellenas de formulación de pH elevado, en comparación con la forma de dosificación clínica sin pH ajustado actual en softgel. La exposición en cápsulas enTRinsic llenas de polvo de API es muy baja.

Tabla 8. Absorción oral de Rigosertib en perros – Nueva formulación en cápsulas

Dosis – 280 mg; n = 3

Parámetro	Formulación A Polvo en cápsula	Formulación C Softgel	Formulación B Nueva formulación de pH ajustado en cápsula
AUC (ng-h/ml)	673.20 ± 457.45	6700.30 ± 354.53	11833.30 ± 2398.17

Sumario

El estudio con perros mostró que la formulación oral de cápsulas enTRinsic llenas de formulación de pH elevado aumentará la exposición del fármaco en ~1.7 veces en comparación con la cápsula de softgel llena de formulación sin pH ajustado.

EJEMPLO 6

Protocolo de tratamiento usando Concentrado de Rigosertib para infusión

El Concentrado de Rigosertib es una disolución concentrada estéril en viales de vidrio etiquetados cerrados herméticamente, que se debe de almacenar entre 2°C y 8°C. Justo antes de la dosificación, el concentrado de rigosertib se debe de descongelar y diluir en cloruro sódico al 0.9% para inyección. El rigosertib reconstituido se debe mantener a temperatura ambiente, y la administración debe comenzar dentro de las 6 horas de la reconstitución, a través de un puerto o línea central usando una bomba de infusión con un filtro en línea.

Las etiquetas de Rigosertib contendrán información para cumplir con los requisitos normativos aplicables. Rigosertib 1800 mg/24 h administrado como una infusión CIV durante 72 h en los Días 1, 2, y 3 de un ciclo de 2 semanas durante los primeros 8 ciclos, y después en los Días 1, 2, y 3 de un ciclo de 4 semanas. Las bolsas de infusión se deben cambiar cada 24 horas, y se debe usar una nueva bolsa de infusión para cada una de las 24 horas subsiguientes hasta terminar el tiempo total de infusión de 72 horas.

Cómo suministrarlo

5 El agente de investigación Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml, se formula para que contenga 75 mg de ON 01910.Na por ml (equivalente a 75 mg de rigosertib sódico por ml) como una disolución estéril en Polietilenglicol 400 (PEG 400) que contiene una pequeña cantidad de hidróxido sódico para el ajuste del pH. El Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml, se envasa en viales de vidrio de un solo uso con
10 tapones de caucho forrados de Teflon que contienen 24 ml de producto farmacéutico (1800 mg). Algunos sitios proporcionarán cajas de cartón que contienen 25 viales de Concentrado de ON 01910.Na.

Normas de almacenamiento para Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml

15 Los viales se deberían almacenar refrigerados (2° a 8°C) en sus cajas de cartón de embalaje originales, para protegerlos de la luz.

Es normal que los contenidos de los viales, cuando se almacenan apropiadamente a 2° hasta 8°C, parezcan estar en estado sólido o líquido. Cuando los viales se calientan hasta la temperatura ambiente en la
20 preparación para dilución, los contenidos de los viales deberían ser un líquido transparente, incoloro a amarillento, ligeramente viscoso.

Dilución del Concentrado de ON 01910.Na para administración

- 25 1. El Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml, se debe diluir antes de la administración con cloruro sódico al 0.9%, USP.
2. Antes de preparar la dilución, retírese el vial o viales del frigorífico y déjense reposar a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos, y después mézclense suavemente los contenidos del vial o de los viales. Los viales nunca deberían de calentarse
30 por encima de la temperatura ambiente.
3. El Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml, no contiene conservante antimicrobiano. Para preparar la dilución, se debe seguir una técnica aséptica estricta.

4. Dilúyase el volumen de Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml, requerido para la dosis prescrita (véase la Tabla 9) con cloruro sódico al 0.9%, y concéntrese hasta un volumen final de 500 ml en una bolsa de infusión. Se recomienda usar bolsas de infusión que estén libres de látex y de DEHP. Se recomiendan bolsas que protegen de la luz, si su sitio las posee habitualmente.
5. Invierta suavemente la bolsa de infusión varias veces para asegurarse de que el Concentrado de ON 01910.Na se mezcla completa y uniformemente con el cloruro de sodio al 0.9%. (La densidad y viscosidad del vehículo de PEG 400 puede afectar al mezclamiento).
6. Inspecciónese visualmente la disolución de infusión en busca de materia en partículas y decoloración antes del uso. La disolución resultante debería ser transparente e incolora o ligeramente amarilla.
7. Una vez que se prepara la disolución de infusión, es estable durante 30 horas a temperatura ambiente. Por lo tanto, una vez que se prepara la disolución de infusión, la administración de la infusión debe comenzar dentro de las 6 horas. Se debe preparar un lote reciente de disolución de infusión para cada segmento de 24 horas del régimen de infusión continua de 72 horas, y se debe usar una nueva bolsa de IV y un nuevo conjunto de infusión para cada lote reciente. Para completar el régimen de 72 horas se necesitan tres lotes de infusiones de 500 ml.
8. Adminístrese cada infusión de 500 ml a lo largo de 24 horas usando una bomba de infusión que tiene un software de prevención de errores de medicación, para alertar a los operadores y a los pacientes cuándo la bomba funciona fuera de los límites preconfigurados deseados. Las infusiones se

deben administrar a través de un conjunto de administración con un filtro en línea con un tamaño de poros entre 0.2 y 1.2 micrómetros.

9. Si hay una pequeña interrupción, la infusión se debe recomenzar para suministrar el rigosertib restante. Puede ser necesario incrementar la velocidad de infusión para suministrar el resto en 24 h, si el sujeto puede tolerar el incremento (es decir, el resto se puede suministrar si se está dentro de la ventana de estabilidad de 30 h). Si hay una gran cantidad de rigosertib sobrante, debido a una interrupción larga, el volumen infundido se debe introducir en EDC, y se debe comenzar la siguiente bolsa (debido a estabilidad). Se puede preparar una nueva bolsa en el Día 4 para suministrar el rigosertib faltante.
10. No mezcle otros fármacos con el Concentrado de ON 01910.Na en la bolsa de IV ni administre otros fármacos concurrentemente con ON 01910.Na a través de la misma línea.

Tabla 9

Úsense estos volúmenes para preparar 500 ml de disolución de infusión de Concentrado de ON 01910.Na para infusión cada 24 horas	
Dosis	Volumen (ml) de Concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/ml
1800 mg/24 h	24
1350 mg/24 h*	18
900 mg/24 h*	12

*Estas dosis se usarán en el caso de que se requieran reducciones de dosis según el Protocolo.

Todas las referencias citadas aquí, incluyendo patentes, solicitudes de patentes, y publicaciones, se incorporan aquí como

referencia en sus totalidades, ya sea que se hayan incorporado específicamente de forma previa o no.

5 Las diversas características y realizaciones de la presente invención, referidas en secciones individuales anteriores, se aplican, según sea apropiado, a otras secciones, cambiando lo que haya que cambiar. En consecuencia, las características especificadas en una sección se pueden combinar con características especificadas en otras
10 secciones, según sea apropiado.

La descripción anterior de algunas realizaciones específicas proporciona suficiente información que otros pueden, aplicando el conocimiento actual, modificar o adaptar fácilmente para diversas aplicaciones de tales realizaciones específicas sin separarse del concepto
15 genérico, y, por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones deberían y están destinadas a estar comprendidas dentro del significado e intervalo de equivalentes de las realizaciones descritas. Se ha de entender que la fraseología o terminología empleada aquí es con el fin de describir y no de limitar. En los dibujos y en la descripción, se han descrito realizaciones
20 ejemplares, y, aunque se pueden haber empleado términos específicos, se usan, excepto que se señale de otro modo, en un sentido genérico y descriptivo solamente y no con fines limitativos, no estando por lo tanto el alcance de las reivindicaciones limitado de esta manera. Además, un experto en la técnica apreciará que ciertas etapas de los métodos
25 explicados aquí se pueden secuenciar en órdenes alternativas, o se pueden combinar etapas. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones anejas no estén limitadas a la realización particular descrita aquí. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de averiguar usando una experimentación no más allá de la normal, muchos
30 equivalentes a las realizaciones de la invención descrita aquí. Tales equivalentes están englobados por las siguientes reivindicaciones.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

5

10

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende,
 - a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables,
 - b) polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular;
 - c) pH sin diluir de alrededor de 11,0 a alrededor de 14,0; y
 - d) menos de 5% de agua o solución acuosa.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular comprende uno o más de PEG 200, PEG 300, PEG 400 y/o PEG 600.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde hay menos o igual a 2% de agua o solución acuosa.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho polietilenglicol se trata previamente con al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metasilicato de sodio, hidróxido de calcio, fosfato de trisodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en arginina, lisina y glicina, y sus sales, dietilamina, trietilamina, trometamina, picolina, diciclohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dicho polietilenglicol se trata previamente con NaOH.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho polietilenglicol previamente tratado tiene un pH diluido de alrededor de 9,0 a alrededor de 11,0.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha composición farmacéutica tiene un pH sin diluir de alrededor de 12,0 a alrededor de 13,5.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha composición farmacéutica tiene un pH sin diluir de alrededor de 12,6 a alrededor de 13,0.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho polietilenglicol previamente tratado de bajo peso molecular es PEG 400.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dicha composición comprende menos de aproximadamente 1% de agua.

- 5 12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicha composición está sustancialmente libre de tampón agregado.
- 10 13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la composición es adecuada para administración parenteral y es de alrededor 6 a alrededor 8,5% en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
- 15 14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la composición es adecuada para administración parenteral y es de alrededor 6,7 a alrededor 8,3% en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
- 20 15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la composición es adecuada para administración parenteral y es de alrededor 6 a alrededor 7% en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
- 25 16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la composición es adecuada para administración oral y es de alrededor 35 mg/ml a alrededor de 300 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.
- 30 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la composición es adecuada para administración oral y es de

alrededor de 35 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-
[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.

5

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la
composición es adecuada para administración oral y es de
alrededor de 70 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-
[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.

10

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la
composición es adecuada para administración oral y es de
alrededor de 280 mg/ml de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-
[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.

15

20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 13 a 15, en donde la composición es adecuada
para administración oral y es de alrededor de 75 mg/ml de (E)-
2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
sal de sodio.

20

21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 13 a 15, en donde dicha composición comprende
alrededor de 87% en peso a alrededor de 94% en peso de PEG
400.

25

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde
dicha composición comprende alrededor de 92% p/p de PEG 400
y alrededor de 6,7% p/p de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-
[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio.

30

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde la
composición comprende,

- a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio;
- b) PEG 400 básico previamente tratado;
- c) pH sin diluir de alrededor de 12,6 a alrededor de 13,0; y
- d) menos o igual al 2% de agua o solución acuosa.

24. Una forma de dosificación oral que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 16 a 19 y 23 que tiene alrededor de 35 a alrededor de 400 mg de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio en cada forma de dosificación oral.

15

25. La forma de dosificación oral de la reivindicación 24, en donde dicha forma de dosificación oral se selecciona de una cápsula de gel, una cápsula sin gelatina y una cápsula entérica.

20

26. La forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 25, en donde la concentración del fármaco es de alrededor de 35 a alrededor de 300 mg/ml.

25

27. La forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde la dosis del fármaco es de alrededor de 70 a alrededor de 80 mg o de alrededor de 270 mg a alrededor de 290 mg.

30

28. El método para tratar afecciones mediadas por una proliferación celular anormal que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 a un sujeto que lo necesite.

- 29.El método de la reivindicación 28, en donde dicha afección se selecciona de cáncer hematológico.
- 5
- 30.El método de la reivindicación 29, en donde dicho cáncer hematológico se selecciona de AML y MDS.
- 31.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde dicha composición farmacéutica está en una forma de dosificación oral que comprende de 70 mg a 280 mg de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio por forma de dosificación.
- 10
- 32.El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde dicha composición farmacéutica está en una forma de dosificación oral que comprende 280 mg de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio por forma de dosificación y dicha forma de dosificación oral se administra en una dosis de aproximadamente 280 mg a 840 mg dos veces al día a dicho sujeto.
- 15
- 20
- 33.El método para el tratamiento de afecciones mediadas por una proliferación celular anormal que comprende administrar una cantidad efectiva de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio a un paciente que lo necesita, que comprende administrar oralmente una primera dosis de 840 mg aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 mg aproximadamente 2 horas después del almuerzo, o administrar una primera dosis de 560 mg aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 - 560 mg aproximadamente 2 horas después del almuerzo.
- 25
- 30

5 34.El método conforme la reivindicación 33 en donde a dicho
paciente se le administra (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-
[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio durante
tres semanas, seguido de una semana de descanso y dicho
paciente también recibe azacitidina a partir del día 8 durante una
semana.

10 35.El método conforme la reivindicación 33 en donde dicha afección
es un cáncer hematológico.

15 36.El método conforme la reivindicación 33, en donde dicho cáncer
hematológico se selecciona del grupo que consiste en AML y
MDS.

20

25

30

RESUMEN

5 Se describen composiciones farmacéuticas de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, así como métodos de su uso.

10

15

20

25

30

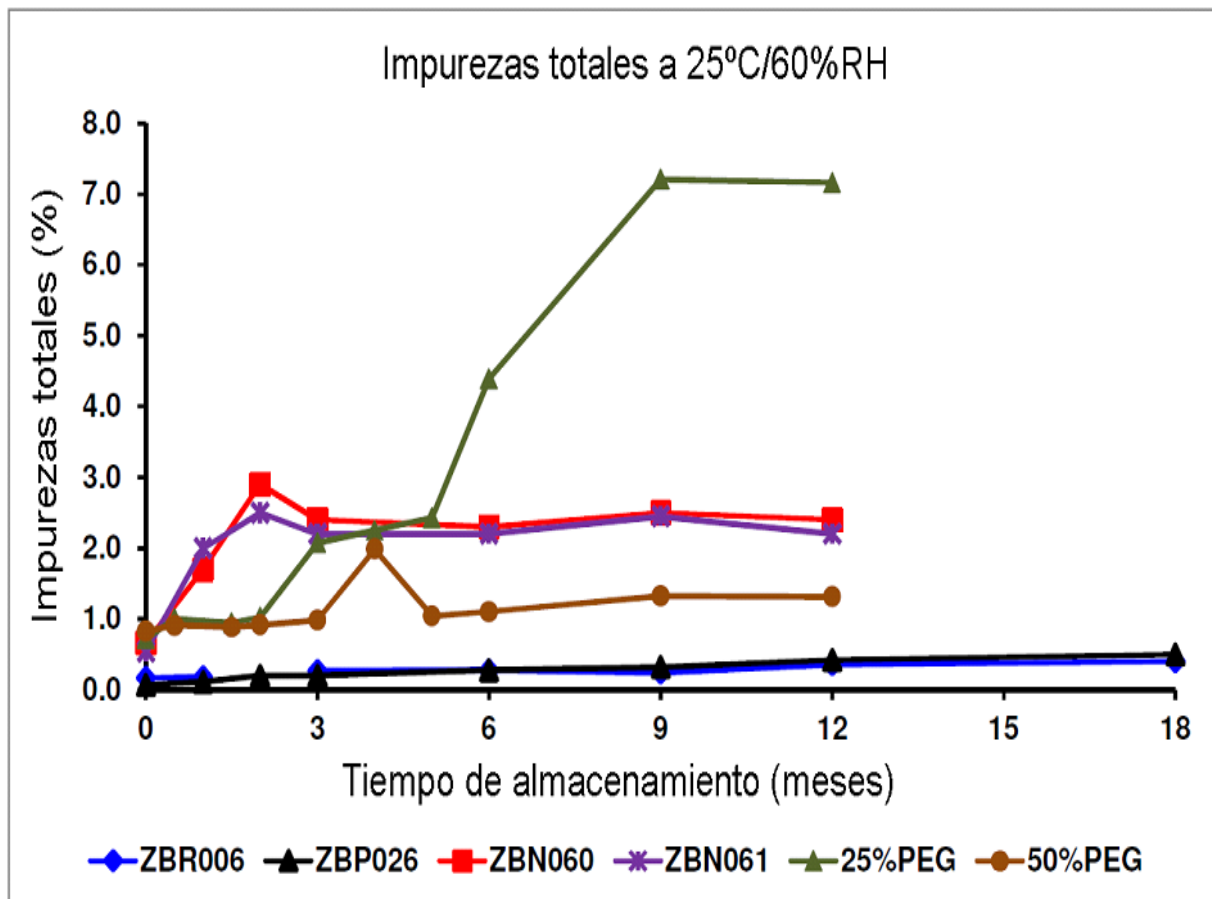
Fig. 1

Figura 1. La impureza total (%) entre diferentes lotes en la condición de almacenamiento de 25°C/60%RH.

Fig. 2

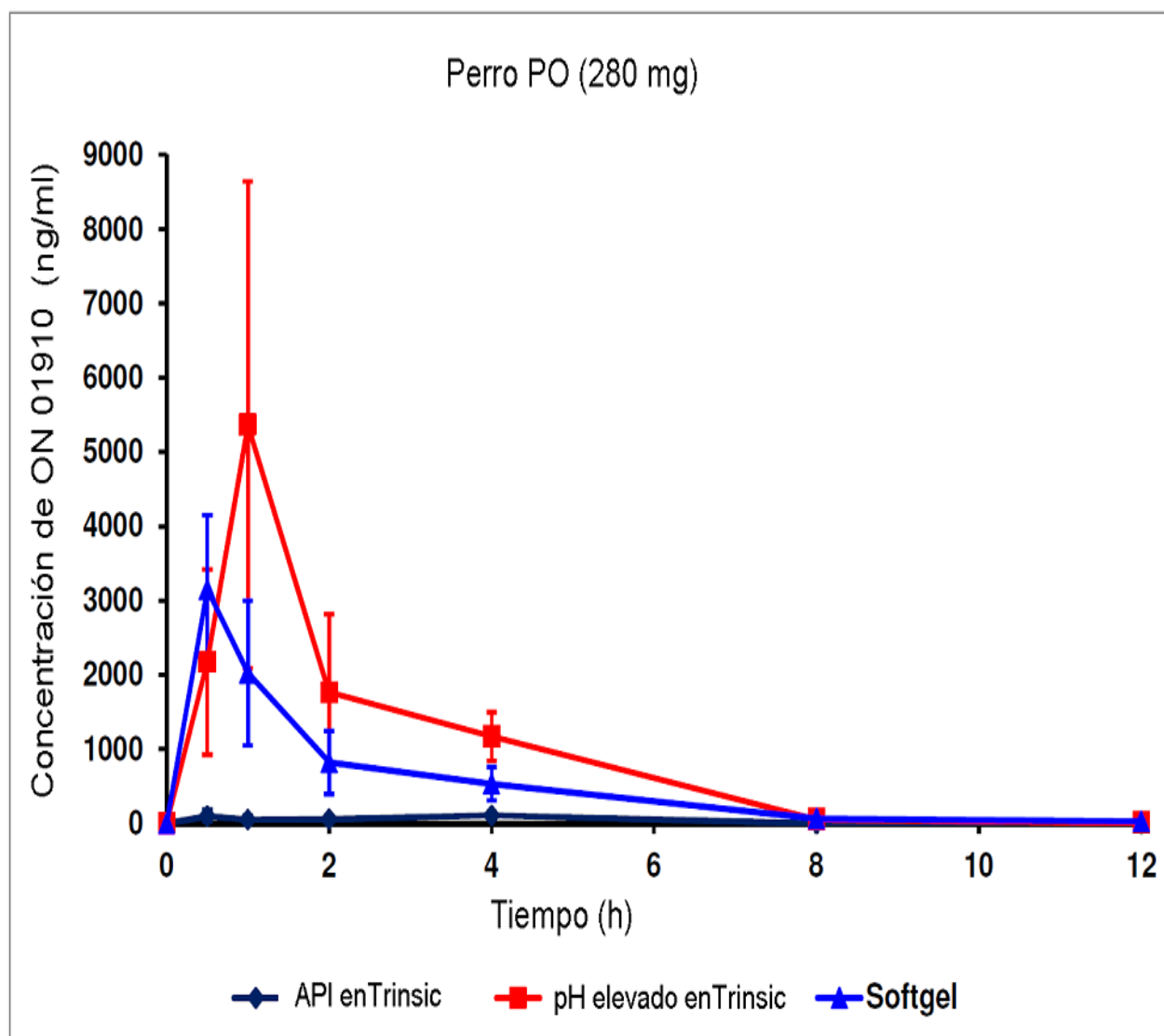


Figura 2. Concentración de ON 01910 en plasma de perro tras la dosificación oral con tres formulaciones diferentes