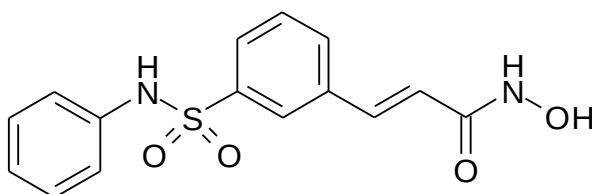


NUEVAS FORMULACIONES ORALES DE BELINOSTAT

La presente invención se refiere a una nueva formulación oral de belinostat.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El Belinostat es un inhibidor de histona desacetilasa (inhibidor de HDAC) con una estructura de sulfonamida-hidroxamida. El nombre químico de belinostat es: (2E)-N-hidroxi-3-[3-(fenilsulfamoil)fenil] prop-2-enamida. Su fórmula estructural es la siguiente:



Belinostat se comercializa como Beleodaq[®], un polvo amarillo liofilizado estéril para inyección, que contiene 500 mg de belinostat como ingrediente activo. Cada vial también contiene 1000 mg de L-Arginina USP, como ingrediente inactivo. Está destinado a la administración intravenosa después de la reconstitución con agua: El polvo se mezcla con 9 ml de agua para inyección estéril y la solución reconstituida se diluye adicionalmente con 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% estéril para inyección antes de la infusión. Beleodaq[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T (PTCL) recidivante o refractario. Su dosis recomendada es de 1000 mg / m² administrados durante 30 minutos por infusión intravenosa una vez al día en los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos se pueden repetir cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

La administración por inyección es engorrosa para los pacientes y generalmente se desea una forma oral para facilitar el cumplimiento del paciente.

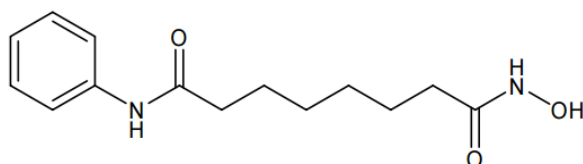
Para permitir una dosificación flexible y combinación de regímenes, se ha desarrollado y probado en estudios clínicos una formulación oral (fármaco cristalino en cápsulas) de belinostat. A pesar de mostrar una clínica promisorio, el uso de belinostat polvo en cápsulas se ha limitado debido a la variabilidad de la exposición a un rango de dosis de 250 mg a 2000 mg. Además, una alta variabilidad en la depuración de belinostat oral ha sido informado por Steele et al. (Cancer Chemother. Pharmacol. 2011, 67:1273-1279) quienes estudiaron las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del belinostat

administrado por vía oral, como un polvo cristalino en cápsulas orales a altas dosis de belinostat (hasta 1000 mg / m² por 5 días consecutivos).

Esto puede estar relacionado con las pobres propiedades fisicoquímicas del belinostat, que presenta una baja solubilidad en agua (0,14 mg/ml). Además, belinostat también se metaboliza significativamente (especialmente por glucuronidación de las enzimas UGT1A1), lo que también induce una variabilidad potencial significativa (Wang et al., PLoS One. 2013; 8 (1): e54522).

Como comparación, otros inhibidores de HDAC basados en ácido hidroxámico clínicamente avanzados fueron desarrollados inicialmente como productos intravenosos (IV), pero han estado mas lejos de haber desarrollado y comercializado como forma de dosificación sólida oral.

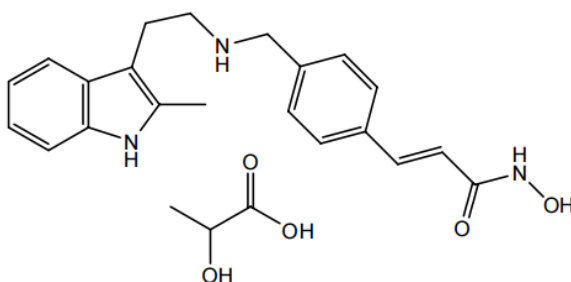
Vale la pena destacar el vorinostat:



El Vorinostat presenta escasa solubilidad en agua (0,19 mg/ml), moderada permeabilidad y amplio metabolismo de primer paso reportado en estudios en animales y humanos. Las principales vías de metabolismo del vorinostat implican glucuronidación e hidrólisis, seguidas de la β -oxidación. En un ensayo de fase I, se informó una biodisponibilidad oral absoluta del 43%.

Vorinostat (Zolinza[®]) se comercializa como cápsulas de 100 mg que contienen celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio (prospecto del envase de Vorinostat).

El Lactato de panobinostat (Farydak[®]) es otro inhibidor de la HDAC basado en hidroxámico:



El lactato de panobinostat anhidro es ligeramente soluble en agua. La solubilidad acuosa del lactato de panobinostat depende del pH, con una solubilidad máxima a pH 2 o 3 (~ 5 mg/ml), una baja solubilidad a pH neutro (0,3 mg/ml a pH 6,8) y muy baja solubilidad a pH 7,6 (0,07 mg/ml). Es altamente permeable, pero se metaboliza ampliamente a través de procesos de reducción, hidrólisis, oxidación y glucuronidación. La biodisponibilidad oral absoluta de Farydak® es aproximadamente del 21%.

Panobinostat se comercializa como cápsulas de 10, 15 y 20 mg que contienen estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado (Prospecto de etiqueta del envase de Panobinostat).

A pesar del hecho de que estas moléculas presentan propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas similares a las del belinostat (pobre solubilidad, alto metabolismo y biodisponibilidad oral de baja a moderada), se comercializaron con éxito para la administración oral utilizando formas de dosificación sólidas convencionales, como una simple mezcla de polvo en cápsulas.

Debido a la variabilidad específica de la exposición y la biodisponibilidad limitada observada para dosis más altas de belinostat cristalino en cápsulas, existe la necesidad de una forma de dosificación oral particular que proporcione una mayor biodisponibilidad y, en consecuencia, un mayor efecto terapéutico potencial.

Para superar la propiedad de pobre solubilidad del belinostat, que es un factor limitante para la absorción, se han intentado diversas estrategias de solubilización. Entre la modificación del pH, el sistema codisolvente, la complejación con ciclodextrina, la sal ácida o básica in situ y combinación de estas técnicas, la sal in situ fue adecuada para lograr un aumento en la solubilidad del belinostat a un nivel satisfactorio. Sin embargo, el uso de este enfoque no es farmacéuticamente aceptable como una forma oral, debido al pH de la solución saturada por encima de pH 9. Además, Finn et al, (2016) informaron una pobre estabilidad química del belinostat en solución líquida a un pH superior a 8,5, The Discovery and Development of belinostat, in Successful Drug Discovery (eds J. Fischer and W. E. Childers), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, chapter 3. Las formulaciones preclínicas de etapa temprana que usan cosolvente mostraron una exposición mejorada en comparación con la forma cristalina, pero tampoco son farmacéuticamente aceptables para la dosificación repetida debido a la alta cantidad de cosolvente.

Por lo tanto, es muy difícil lograr una formulación oral de belinostat, la cual sea física y químicamente estable, y que también mejore la disolución y la biodisponibilidad oral del belinostat. Sin embargo, existe la necesidad de un sistema de administración efectivo y estable que pueda proporcionar una administración oral de belinostat clínicamente viable.

Por lo tanto, fue un objeto de la presente invención proporcionar composiciones que comprendan belinostat para administración oral, cuyas composiciones tienen características ventajosas con respecto a la solubilidad y / o biodisponibilidad y / o estabilidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se descubrió que este objetivo puede ser logrado proporcionando una dispersión sólida que comprenda belinostat en forma amorfa y al menos un polímero no celulósico no ionizable (neutro), tal como un polímero de polivinil lactama.

El desafío fue encontrar una composición que evite la recristalización con el tiempo (buena estabilidad física) y buena estabilidad química, ya que las moléculas en estado amorfo pueden ser propensas a la inestabilidad durante el almacenamiento debido a la mayor movilidad de las moléculas en estado amorfo. Además de la buena estabilidad en el estado sólido, la composición también debería mejorar el perfil de disolución al inhibir la cristalización a partir de la solución sobresaturada generada por la disolución del material amorfo.

Como se describe a continuación, se descubrió sorprendentemente que solo una categoría particular de compuestos de matriz (polímeros), específicamente los polímeros no celulósicos no ionizables (neutros) conduce a una mayor solubilidad del belinostat, junto con una estabilidad física y química satisfactoria, y una biodisponibilidad aumentada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Según un primer objeto, la presente invención proporciona una dispersión sólida amorfa (DSA) de belinostat que comprende:

- a) Belinostat o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) Al menos un polímero no celulósico no ionizable (neutro); y
- c) Opcionalmente, al menos un aditivo.

El término "dispersión sólida" se refiere a una composición en un estado sólido, es decir, un estado el cual no es líquido ni gaseoso, en el que el belinostat se dispersa en al menos un polímero farmacéuticamente aceptable comprendido en la dispersión sólida. El término "dispersión sólida", como se usa en el presente documento, abarca todas las categorías conocidas de dispersiones sólidas, es decir, mezclas eutécticas simples, soluciones sólidas, tales como soluciones sólidas continuas, soluciones sólidas discontinuas, soluciones sólidas cristalinas sustitutas, cristalinas intersticiales y amorfas, soluciones de vidrio y precipitaciones amorfas en portadores cristalinos. De acuerdo con la invención, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa (DSA).

Como se usa en el presente documento, el término "dispersión sólida amorfa" (DSA) se refiere a una dispersión de fármaco en un polímero sólido en un estado amorfo. El término "dispersión sólida amorfa" se refiere a dispersiones sólidas que comprenden belinostat en una forma sólida sustancialmente amorfa. Preferiblemente, las partículas amorfas de belinostat se dispersan en el polímero. El término "forma sólida sustancialmente amorfa" pretende significar que al menos 80% en peso, típicamente al menos 85% en peso, preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso, aún más preferiblemente al menos 96% en peso, aún más preferiblemente al menos 97%, más preferiblemente al menos 98% en peso, más preferiblemente al menos 99% en peso, más preferiblemente al menos 99.9% en peso, más preferiblemente todo el belinostat, está presente en forma amorfa. La DSA consiste en la mezcla del fármaco sustancial con un polímero para estabilizar el fármaco amorfo.

"Amorfo" se refiere al estado no cristalino de un sólido. Los sólidos amorfos generalmente poseen disposiciones moleculares de corto alcance similares a cristales, es decir, no se encuentra un orden de empaquetamiento molecular de largo alcance como en los sólidos cristalinos. La forma en estado sólido de un sólido en la dispersión sólida puede ser determinada mediante microscopía de luz polarizada, difracción de rayos X en polvo, calorimetría de exploración diferencial u otras técnicas conocidas por los expertos en la materia. El estado amorfo del belinostat en la dispersión sólida puede ser identificado mediante un patrón de difracción de rayos X amplio y distintivo del polvo, mientras que los sólidos cristalinos conducen a picos aislados específicos. El estado amorfo puede existir en dos estados: un estado elastico y un estado de vidrio, donde un estado se convierte en el otro a la temperatura de transición vítrea (Tg).

El Belinostat y los métodos para sintetizarlos son descritos en la solicitud de patente internacional WO 2002/30879. La dispersión sólida amorfa puede comprender cualquier forma farmacéuticamente aceptable de belinostat, que incluye sin limitación, su forma libre y sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente no tóxicos, incluyendo ácidos minerales u orgánicos o bases orgánicas o inorgánicas. Dichas sales también se conocen como sales de adición de ácido y de adición de base. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

10

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular que comprende la sustancia farmacológica y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de solventes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol). El término "hidrato" se refiere a un solvato que comprende la sustancia farmacológica y una cantidad de agua estequiométrica o no estequiométrica.

15

Alternativamente, belinostat puede ser usado en una forma químicamente protegida. El término "forma químicamente protegida" se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables, es decir, están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como un grupo enmascarado o enmascarado). Con respecto al belinostat, un grupo hidroxilo puede ser protegido como un éster orgánico o inorgánico, por ejemplo, un éster acético ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$) o un éster fosfato.

20

25

Como se usa en el presente documento, la expresión "polímeros no celulósicos no ionizables (neutros)" se refiere a polímeros y copolímeros de vinilo que tienen al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquiloaloxi y ciclicamido; alcoholes polivinílicos que tienen al menos una porción de sus unidades repetidas en la forma no hidrolizada (acetato de vinilo); copolímeros de acetato de polivinilo polivinil alcohol; polivinilpirrolidona; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, también conocidos como poloxámeros; y copolímeros de polietileno-polivinil alcohol.

30

De acuerdo con una realización, los "polímeros no celulósicos no ionizables (neutros)" no incluyen polímeros celulósicos no ionizables (neutros), tales como acetato de

35

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), también denominados hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, acetato de hidroxietil celulosa e hidroxietil etil celulosa; y polímeros celulósicos al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante, tales como succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), succinato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de acetato de hidroxipropil celulosa, succinato de hidroxietil metil celulosa, succinato de acetato de hidroxietil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de acetato de hidroxietil metil celulosa, ftalato de acetato de hidroxietil metil celulosa, carboxietil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil etil celulosa, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de metil celulosa, ftalato de acetato de etil celulosa, ftalato de acetato de hidroxipropil celulosa, ftalato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de ftalato de acetato de hidroxipropil celulosa, ftalato de succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de succinato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de butirato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de metil celulosa, trimelitato de acetato de etil celulosa, trimelitato de acetato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, succinato de trimelitato de acetato de hidroxipropil celulosa, trimelitato de propionato de celulosa, trimelitato de butirato de celulosa, tereftalato de acetato de celulosa, isoftalato de acetato de celulosa, piridindicarboxilato de acetato de celulosa, ácido salicílico de acetato de celulosa, ácido hidroxipropil salicilato de acetato de celulosa, ácido etilbenzoico de acetato de celulosa, acetato de celulosa del ácido hidroxipropil etilbenzoico, acetato del ácido de etil ftálico de celulosa, acetato del ácido etil nicotínico de celulosa y acetato del ácido etil picolínico de celulosa.

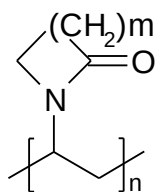
Según una realización, los "polímeros no celulósicos no ionizables (neutros)" no incluyen polímeros ionizables no celulósicos tales como los polímeros vinil ácido carboxílico funcionalizados, tales como los polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y los poliacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico tales como Eudragit® fabricado por Evonik; poliacrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con aminas; proteínas tales como gelatina y albúmina; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como almidón glicolato.

En una realización preferida, el polímero no celulósico no ionizable (neutro) es un polímero o copolímero de vinilo sustituido con al menos un grupo amido cíclico (lactama) como sustituyente, también denominado "polímero de polivinil lactama".

1. De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a una dispersión sólida amorfa de belinostat que comprende:

- a) Belinostat o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) Al menos un polímero de polivinil lactama; y
- c) Opcionalmente, al menos un aditivo.

Los "polímeros de polivinil lactama" preferidos se refieren a polímeros y copolímeros que comprenden la siguiente subunidad:



(I)

Donde m es un número entero elegido entre 1, 2, 3 o 4 (β -, γ -, δ - o ϵ -lactama) y n representa el número de unidades repetitivas de lactama en dicha subunidad, lo cual puede estar comprendido entre n = 20 y n = 30.000.

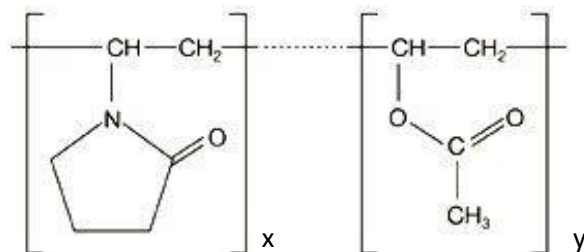
Según una realización, dicho polímero es soluble en agua. Según una realización, dicho polímero es un polímero de cadena lineal.

"Polímero de cadena lineal", como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero de cadena lineal el cual consiste en una larga cadena de unidades repetitivas las cuales están unidas de extremo a extremo como enlaces a lo largo de dicha cadena.

Donde en la fórmula (I), m es 2 y el polímero consiste en subunidades (I), dicho polímero de polivinil lactama es povidona. La povidona también puede denominarse polividona, povidonum, PVP o poli (1-vinil-2-pirrolidona). Las povidonas disponibles en el mercado son generalmente productos de grado farmacéutico con diferentes valores de K nominales que caracterizan su peso molecular, incluyendo:

Povidona K12 (Kollidon® 12PF fabricado por BASF), Povidona K17 (Kollidon® 17PF fabricado por BASF; Plasdona® C-15 fabricado por ISP), Povidona K25 (Kollidon® 25 fabricado por BASF; Plasdona® K-25 comercializado por ISP), Povidona K30 (Kollidon® 30 fabricado por BASF, Plasdona® K-29/32 fabricado por ISP), Povidona K30 con bajo grado de peróxido (Kollidon® 30 LP), Povidona K90 (Kollidon® 90F fabricado por BASF; Plasdona® K- 90, K-90 D y K-90M comercializados por ISP).

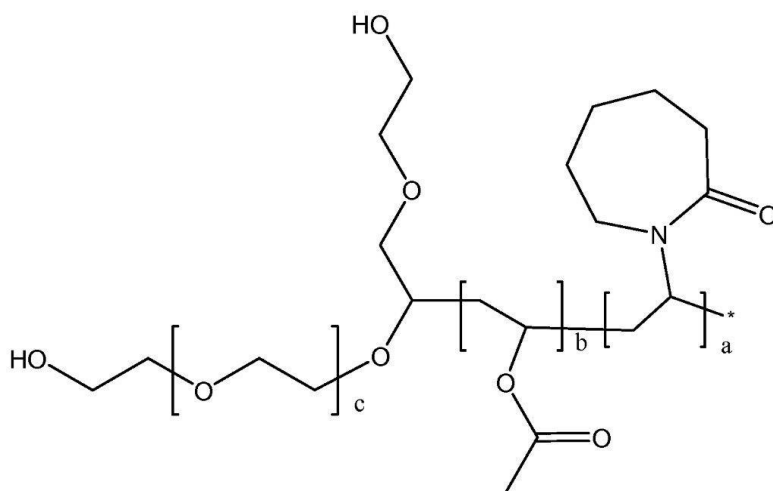
Los polímeros de polivinil lactama de acuerdo con la invención también incluyen copolímeros en los cuales comprenden la subunidad (I) anterior. En particular, incluyen copolímeros que comprenden la subunidad (I) donde $m = 2$, y subunidades de acetato de polietenilo, de fórmula:



Dichos copolímeros se denominan copovidona. La copovidona es un copolímero soluble en agua con una estructura de cadena, compuesta de 6 partes de vinil pirrolidona y 4 partes de acetato de vinilo. La copovidona disponible comercialmente incluye Kollidon® VA64 (fabricado por BASF), Plasdone® S-630 (fabricado por ISP). La copovidona también se denomina copovidonum, copolividona, copovidon o copolímero PCV-VAc (excipientes de polivinilpirrolidona para productos farmacéuticos Bühler et al 2005, Springer Verlag).

Los polímeros de polivinil lactama de la invención también incluyen los polímeros y copolímeros que comprenden la subunidad (I), donde $m = 4$, (es decir), incluidos los anillos de caprolactama.

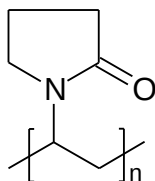
En particular, incluyen los copolímeros Soluplus® como copolímero de injerto de polivinil acetato – polietilen glicol, también denominado PCL-PVAc-PEG (fabricado por BASF) de fórmula:



Cabe señalar además que los polímeros entrecruzados de la fórmula (I) donde $m = 2$ se denominan crosopovidona o polivinilpirrolidona insoluble (Bühler et al., Arriba) y que, por lo tanto, no están abarcados por el polivinilo lineal y / o polímeros de lactama soluble en agua de la invención.

5

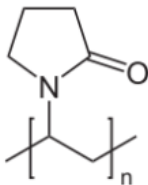
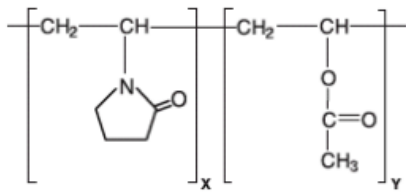
De acuerdo con una realización particular, dicho polímero de polivinil lactama es elegido entre polímeros de cadena y copolímeros que comprenden la siguiente subunidad:

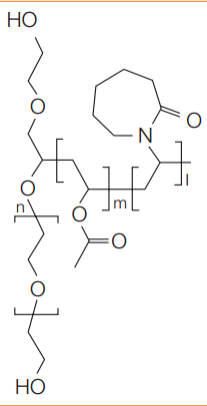


(II)

10 Donde n se define como en la fórmula (I).

Los polímeros ilustrativos de la fórmula (I) se detallan a continuación:

Estado	Nombre	Sinónimo	Estructura funcional	Temperatura de transición vítrea Tg
Excipientes ejemplificados	PVP K30	Polivinilpirrolidona, Povidona (valor K30), PVP 29-32 PM ~50 000 g/mol  PVP	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 156°C - 163°C
	PVP VA64	Copovidona, Copolímero vinilpirrolidona-acetato de vinilo PM ~45 000 g/mol  PVP/VA	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 101°C

	PVP K12	Polivinilpirrolidona, Povidona (valor K12), PM 2000-2500 g/mol	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 101°C
	PVP K90	Polivinilpirrolidona, Povidona (valor K90), PM ~1 250 000 K g/mol	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 177°C
Posibles excipientes adecuados para mejorar la dispersión amorfa de secado por pulverización				
	PVP K17	Polivinilpirrolidona, Povidona (valor K17), PM 9000-10 000 g/mol	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 136°C
	PVP K25	Polivinilpirrolidona, Povidona (valor K25), PM 25 000-30 000 g/mol	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 152°C
	Soluplus®	 Copolimero de injerto polivinil caprolactama - acetato de polivinilo – polietilenglicol, PEG 6000/vinilcaprolactama/acetate de vinilo 13/57/30 PM ~ 118 000g/mol	Soluble en agua Neutro (no celulósico)	Tg 70°C

En particular, los polímeros de polivinil lactama se eligen entre polímeros de povidona y copolímeros de copovidona; en particular: Soluplus[®], PVP como PVP K30, PVP K12, PVP K17, PVP K25, PVP K90 y PVP VA64; y cualquiera de sus mezclas, como 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 70/30 u 80/20 de PVP K30 / PVP VA64, PVP K30 / Soluplus, PVP K30 / PVP K90.

Más particularmente, los polímeros de polivinil lactama se eligen entre PVP K30, PVP K12 y PVP VA64, y las mezclas de los mismos; particularmente PVP K30 y PVP VA64, y sus mezclas.

En una realización, el polímero no celulósico no ionizable (neutro) es un polímero de alcohol polivinílico (APV).

En una realización particular, el polímero de APV es alcohol polivinílico. En otra realización, el polímero de APV es el copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilen glicol denominado Kollicoat[®] IR. El polímero de Kollicoat[®] IR consiste en aproximadamente 75% de unidades de alcohol polivinílico y aproximadamente 25% de unidades de polietilenglicol.

Según una realización, la dispersión sólida amorfa de belinostat también puede comprender al menos un aditivo.

Según una realización, dicho aditivo puede ser elegido entre los excipientes habituales que se usan comúnmente en formulaciones orales y / o en dispersiones sólidas. Los aditivos adecuados incluyen en particular antioxidantes, agentes dispersantes, modificadores de pH, solubilizantes, estabilizantes, desintegrantes o cualquier mezcla de los mismos.

Los modificadores de pH tales como ácidos, bases o tampones pueden ser útiles para reducir la hidrólisis y / o la degradación química, pero también pueden modificar la velocidad de disolución; estos incluyen en particular KOH, NaOH, CaCO₃, L-arginina, meglumina, carbonato de Na, bicarbonato de Na, ácido cítrico o ácido succínico, etc.

Los antioxidantes incluyen en particular hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), metabisulfito de sodio (MBS), propil gelato (PG), palmitato de ascorbilo, ácido dihidroxibenzoico, cisteína, ácido ascórbico, alfatocoferol (Vit-E), etc.

Los solubilizadores adecuados son aquellos aditivos que pueden mejorar el perfil de disolución *in vitro* (mayor grado de sobresaturación) y la humectabilidad, pero también pueden inhibir la cristalización. Los solubilizantes pueden ser tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Estos incluyen en particular polisorbato (por ejemplo, Tween 80), lauril sulfato de sodio (LSS), lauroil polioxil-32 glicéridos (Gelucire 44/14), D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F127).

Los solubilizadores también pueden incluir ciclodextrinas tales como sulfobutil éter beta ciclodextrina o hidroxipropil beta ciclodextrina.

Los estabilizadores son aquellos aditivos que pueden mejorar la estabilidad química y / o física. Los estabilizadores incluyen en particular aminoácidos (por ejemplo, L-histidina, L-lisina, L-leucina, L-arginina, glicina, fenilalanina, triptófano y tirosina) o azúcares (por ejemplo, sorbitol, glicerol, manitol, xilitol, sacarosa, trehalosa)

Cuando tales aditivos se incluyen como parte de la dispersión en sí, pueden comprender hasta el 25% de la dispersión.

Según una realización, la dispersión sólida amorfa puede comprender:

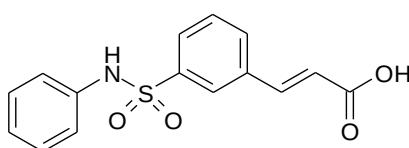
- aproximadamente 5 a 80% (en peso) de belinostat; y
 - aproximadamente del 20 al 95% (en peso) de dicho polímero no celulósico no ionizable tal como un polímero de polivinil lactama;
- particularmente aproximadamente del 15 al 50% de belinostat (en peso) y aproximadamente del 50 al 85% (en peso) de dicho polímero no celulósico no ionizable tal como un polímero de polivinil lactama.

La dispersión sólida amorfa es físicamente estable ya que el belinostat puede mantener su forma sustancialmente amorfa en la formulación tras el almacenamiento durante al menos 2 años. Para reducir el riesgo de recristalización y garantizar la estabilidad a largo plazo, las DSAs de belinostat de la invención también pueden almacenarse en envases protectores de vapor de agua para evitar la absorción de agua en la dispersión.

Las dispersiones sólidas amorfas de la invención también se encontraron químicamente estables.

Debido a su grupo hidroxamida, belinostat en solución, así como el belinostato en estado amorfo, son muy sensibles a la hidrólisis y a la degradación química como otros inhibidores de HDAC basados en ácido hidroxámico. En estado amorfo, las principales impurezas de belinostat son el ácido de belinostat y el dímero de belinostat.

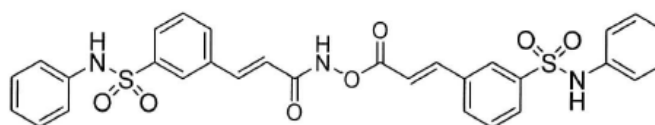
El ácido de belinostat ((E) -3- [3- (fenilsulfamoil) fenil] prop-2-enoico) tiene la fórmula:



Este es un intermediario en la síntesis de la sustancia farmacológica belinostat, un producto de degradación del belinostat tras la hidrólisis de la función del ácido hidroxámico y un metabolito (Finn et al.2016).

5

El dímero de belinostat ((E)-3-(3-(N-fenilsulfamoil)fenil)-N-(((E)-3-(3-(N-fenilsulfamoil)-fenil)acrililoil)oxi)acrilamida) es de fórmula :



10

Este se forma por degradación del belinostat por pérdida de hidroxamina. También es una impureza sintética durante la síntesis de la sustancia fármaco belinostat que es eliminada durante el proceso de fabricación mediante una etapa de recristalización.

15

Cuando se preparan dispersiones sólidas usando polímeros celulósicos ionizables o neutros o polímeros ionizables no celulósicos, puede ser observada una degradación química significativa en el ácido de belinostat o el dímero de belinostat tras el almacenamiento.

20

Sorprendentemente, cuando los polímeros neutros no celulósicos tales como los polímeros de polivinilactama son utilizados, la dispersión sólida amorfa resultante de la invención es químicamente estable porque la degradación del belinostat en sus dos impurezas principales en la formulación de dispersión sólida amorfa se mantiene dentro de los siguientes límites superiores :

25

- Menos del 0,2% de ácido de belinostat y / o dímero de belinostat, luego de la prueba de liberación; y / o
- Menos del 2% de ácido de belinostat y / o dímero de belinostat durante el almacenamiento por al menos 18 meses, preferiblemente al menos 24 meses, lo más preferiblemente al menos 36 meses durante el almacenamiento en condiciones del ICH (Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano).

30

Las dispersiones sólidas amorfas de la invención proporcionan características mejoradas de solubilidad y disolución, en comparación con el fármaco cristalino cuando se evalúan en pruebas de disolución *in vitro*.

En algunas realizaciones, las composiciones, cuando se evalúan en una prueba *in vitro*, a un nivel de sobresaturación de 5 veces, exhiben un aumento en la solubilidad de belinostat a los 90 minutos, al menos 1.5 veces mayor en comparación con el fármaco cristalino no disperso probado en las mismas condiciones, típicamente a al menos 2 veces, o incluso al menos 2,5 veces más alto. Dada la extremadamente baja solubilidad acuosa del belinostat, tal mejora de la solubilidad usando las dispersiones de la invención, son bastante sorprendentes.

Dentro del alcance de la invención, las dispersiones sólidas amorfas, que presentan propiedades de disolución *in vitro* mejoradas, también mejoran significativamente la exposición al plasma y la biodisponibilidad *in vivo*.

Cuando se prueba *in vivo*, una composición dentro del alcance de la invención exhibe una $C_{\max}$ o una AUC que es al menos 1.25 veces mayor que la $C_{\max}$ o AUC correspondiente exhibida por una composición que comprende una cantidad equivalente de fármaco cristalino sin dispersar. Preferiblemente la $C_{\max}$ o AUC al menos 1,5 veces mayor, más preferiblemente 2 veces mayor.

También se puede decir que tales composiciones tienen una biodisponibilidad relativa de al menos aproximadamente 1,25 en comparación con el fármaco cristalino sin dispersar, típicamente hasta al menos 2 veces.

Según un segundo objeto, la presente invención también se refiere al proceso de preparación de la dispersión sólida amorfa de la invención.

La dispersión sólida amorfa puede ser preparada por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo secado por pulverización, extrusión por fusión en caliente (HME) y precipitación de la solución al agregar un no disolvente. Preferiblemente el método es el método de secado por pulverización.

Según una realización, dicho proceso comprende los pasos de:

- Preparar una solución de belinostat y dicho polímero no celulósico no ionizable tal como polímero de polivinil lactama en un solvente, opcionalmente con dichos aditivos opcionales; y
- Secado por pulverización de dicha solución.

El secado por pulverización es un método generalmente bien conocido en la técnica y típicamente implica la transformación de una solución en una forma seca por rociado de la

solución en un medio de secado caliente. El producto secado por pulverización es típicamente en forma de un polvo que consiste en partículas individuales o aglomeradas, dependiendo de las propiedades físicas y químicas de la formulación y del diseño y operación del secador. La técnica básica generalmente incluye los siguientes cuatro pasos:

- 5 a) atomización de la solución en una pulverizador; b) contacto del gas con el pulverizado; c) secado del pulverizado, y d) separación del producto seco del gas de secado.

El actual secado por pulverización generalmente implica la atomización de una solución (materia prima) en una pulverización de gotitas, y ponerlas en contacto con un gas caliente en una cámara de secado. Las gotas pueden ser producidas, por ejemplo, por atomizadores de boquilla. La evaporación de la humedad de las gotitas producidas y la formación de partículas secas pueden proceder bajo condiciones controladas de temperatura y flujo de gas. Cuando las gotas son lo suficientemente pequeñas y la cámara es lo suficientemente grande, las gotas generalmente se secan antes de llegar a la pared de la cámara. El producto resultante se recoge como un material que fluye libremente. El polvo puede descargarse continuamente desde la cámara de secado. Las condiciones de funcionamiento y el diseño del secador por pulverización generalmente se seleccionan de acuerdo con las características de secado del producto y la especificación del polvo.

Los secadores por pulverización generalmente incluyen una bomba de materia prima, un atomizador, un calentador de gas, un dispersador de gas, una cámara de secado y sistemas para la limpieza de gases de escape y la recuperación de polvo. Un ejemplo de sistema de secado por pulverización incluye el gas de secado introducido a través de un prefiltro. En un aspecto, el gas de secado es nitrógeno y evita la presencia de oxígeno. El gas de secado luego pasa a través de un ventilador y un calentador, el cual puede ser un calentador eléctrico. Luego el gas de secado pasa a través de un medidor de temperatura del gas de entrada el cual controla la temperatura del gas de entrada antes de introducirlo en una cámara de secado a través de un dispensador de gas de techo. Se puede emplear filtración redundante para garantizar la calidad del producto.

El solvente generalmente es elegido entre los solventes orgánicos que pueden solubilizar tanto el belinostat como el polímero no celulósico no ionizable tal como el polímero de polivinil lactama. Los solventes adecuados incluyen metanol, acetona, cloroformo, etanol, diclorometano, agua.

Generalmente, se preparan soluciones entre el 5 - 50% del peso sólido.

Según una realización alternativa, dicho proceso comprende los pasos de:

- Mezclar belinostat y dicho polímero no celulósico no ionizable tal como polímero de polivinil lactama eventualmente con aditivos opcionales; y
- Extrusión de la mezcla utilizando un extrusor de temperatura controlada.

5

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones del proceso, las cantidades de belinostat y el polímero se usan generalmente en su relación respectiva, como se desea en la dispersión sólida amorfa discutida anteriormente.

10

La dispersión sólida amorfa de la invención es adecuada para la administración oral de belinostat.

Según un tercer objeto, la presente invención se refiere así a una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida amorfa de belinostat de la invención, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

Las composiciones pueden prepararse convenientemente por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

20

Las formulaciones que son adecuadas para administrarse por vía oral a un paciente, incluyen unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas de gelatina blandas o duras, tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de belinostat y / o de la dispersión sólida amorfa de belinostat. También incluyen polvos o gránulos; multiparticulados, suspensiones en un líquido acuoso o un líquido no acuoso. Las composiciones farmacéuticas pueden estar opcionalmente recubiertas.

25

"Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administra a un animal o humano, según corresponda.

30

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye en particular diluyentes, adyuvantes, transportadores o vehículos. El uso de tales ingredientes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica.

La dispersión sólida amorfa de belinostat puede administrarse en formas de dosificación unitarias, en donde el término "dosificación unitaria" significa una dosificación única que puede administrarse a un paciente, y que puede manipularse y envasarse fácilmente.

5 La dosis diaria de acuerdo con la invención se puede lograr administrando la mitad de una forma de dosificación unitaria, una única forma de dosificación unitaria o dos o más formas de dosificación unitarias, de acuerdo con la forma de dosificación unitaria comercializada, la dosis diaria a administrar y la frecuencia de administración eso es prescrito por el practicante.

10 Según otro objeto, la presente invención también se refiere a la dispersión sólida amorfa de belinostat de la invención para su uso en el tratamiento y / o prevención del cáncer.

Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a diversas formas de cáncer, incluidos tumores o leucemia. Los cánceres de mama, próstata, pulmón, colon, vejiga, cerebro, estómago, riñón, hígado, ovario, boca, piel, intestino, útero, cabeza y cuello, garganta, tejidos hematopoyéticos y linfoides, y sangre se incluyen aquí. El linfoma (es decir), el cáncer de células sanguíneas, incluidos los linfomas de Hodgkin, los linfomas no Hodgkin y el mieloma múltiple está particularmente destinado, y más particularmente el linfoma de células T periférico (PTCL) recidivante o refractario.

20 La identificación de aquellos sujetos que necesitan tratamiento de enfermedades y afecciones descritas en este documento está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la materia. Un clínico experto en la materia puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, examen físico, pruebas genéticas e historial médico / familiar, aquellos sujetos que necesitan dicho tratamiento.

Los niveles de dosificación reales de la dispersión sólida de belinostat de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y método de administración particulares. Por lo tanto, el nivel de dosificación seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la duración deseada del tratamiento y otros factores, por ejemplo la condición del paciente.

35 El médico a cargo, como un experto en la técnica, puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente efectiva mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente

efectiva, el médico tratante considera una serie de factores, que incluyen, entre otros: la especie del sujeto; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

La cantidad de dispersión sólida amorfa la cual se requiere para lograr el efecto biológico deseado variará dependiendo de una serie de factores, que incluyen la dosis del fármaco a administrar, el tipo y la progresión de la enfermedad, el estado de la enfermedad del paciente y el ruta de administración.

En el contexto de la invención, el término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tales trastorno o afección.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto / composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, efectiva para producir el efecto terapéutico deseado.

De acuerdo con la invención, el término "paciente", o "paciente que lo necesita", está destinado a un mamífero humano o no humano afectado o que pueda verse afectado con los trastornos anteriores. Preferiblemente, el paciente es un humano.

FIGURAS:

La Figura 1 ilustra los resultados farmacocinéticos comparativos en perros, del ejemplo 5.

Los siguientes ejemplos se dan como una ilustración de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Biodisponibilidad de la forma de dosificación sólida oral de belinostat

Se realizó un estudio PK en perro para comparar la exposición al plasma y la biodisponibilidad de 5 formas de dosificación sólida oral diferentes de belinostat. Las

formulaciones A, B, C, D y E (composición detallada en la Tabla 1) se administraron mediante sonda oral en 5 perros Beagle hembra (7,0-9,0 Kg) en ayunas a una dosis fija de 50 mg por perro (equivalente a 6,5 a 10,2 mg / kg). Los animales fueron dosificados una vez con cada formulación con un período de lavado de una semana entre cada dosificación.

La dosificación intravenosa se realizó para calcular la biodisponibilidad absoluta mediante una inyección lenta en bolo en la vena cefálica.

Se tomaron muestras de sangre en tubos heparinizados después de cada dosis en los siguientes puntos de tiempo: 5, 15 y 30 min, 1, 3, 6, 12, 24 y 36 horas desde las venas safenas o cefálicas. Las concentraciones plasmáticas de belinostat se midieron utilizando un método bioanalítico validado (extracción en fase sólida, UHPLC-MS / MS, rango de concentración: 2 - 2000 ng / ml).

Los parámetros farmacocinéticos se derivaron de los perfiles de concentración plasmática individuales mediante análisis no compartimental utilizando WinNonlin Professional (versión 4.1.).

La $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-24} y la biodisponibilidad (F%), calculadas para cada perro y luego promediados para la población de prueba, se informan en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de diferentes formas de dosificación sólida oral de belinostat en perros

Dosis	Formulación de arginina IV	Formulación A Belinostat puro en cápsula	Formulación B Comprimido prototipo	Formulación C Suspensión en cápsula	Formulación D Granulado en cápsula I	Formulación E Granulado en cápsula II
Ruta de administración	IV	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Composición	Solución de belinostat 50 mg/ml que contiene 10% de L-arginina en SWFI	50 mg de Belinostat no micronizado en cápsula	Comprimidos de 50 mg (55,56% de belinostat micronizado, 16% de almidón pregelatinizado, 16,24% de celulosa microcristalina, 2,2% de povidona, 6% de crospovidona, 3% de LSS,	Cápsulas de 50 mg (belinostat micronizado al 10% en suspensión en vehículo líquido lipídico: 80% de Miglyol 812N y 10% de lecitina)	Cápsulas de 50 mg (83% de belinostat micronizado, 4,5% de povidona K12, 2,5% de LSS, 10% de poloxámero 188)	Cápsulas de 50 mg (60% de belinostat micronizado, 37% de maltodextrina, 3% de LSS)

			0,25% de dióxido de silicio coloidal, 0,75% de estearato de magnesio)			
Cmax (ng/mL)	5830	183	309	154	176	218
AUC ₀₋₂₄ (ng*hr/ml)	2700	428	429	396	345	323
Biodisponibilidad	100%	15,9%	15,9%	14,7%	12,8%	12,0%

Todas las formas de administración oral dieron como resultado niveles de exposición similares, con AUC_{0-24h} del 12 % al 16 % de la dosis intravenosa. Los diferentes tipos de administración oral no cambiaron los perfiles de exposición y ninguno mejoró la

Los resultados muestran que ni la cápsula convencional (Formulación A) ni el belinostat micronizado en tabletas / cápsulas (Formulaciones B, D y E) o en formulaciones de suspensión lipídica líquida (Formulación C) son adecuadas en términos de mejora de la biodisponibilidad de belinostat en comparación con la forma cristalina. y justificar la necesidad de una tecnología habilitadora específica para aumentar la solubilidad y, por lo tanto, la biodisponibilidad.

Ejemplo 2: Dispersión sólida amorfa

Diferentes DSA de belinostat y polímero fueron preparados mediante secado por pulverización, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Las soluciones solventes de belinostat con diferentes polímeros (seleccionados desde HPMCAS-L, HPMCAS-M, HPMCAS-H, HPMC E3, PVP K12, PVP K30, PVP VA 64, Eudragit L100, Eudragit E PO, Eudragit S100, HPMCP HP 55S, CAP y la mezcla de PVP K30 / PVP K90) fueron preparados en metanol, metanol / agua o acetona (3 - 10% de peso sólido en solvente) y secados por pulverización usando el Bend Research Custom Built Lab Scale Spray Dryer [Bend Research, Bend OR, ID del equipo # BRI-EQ-0036] para obtener partículas finas de dispersión sólida secada por aspersion en una escala de 7,5 - 10 g. Algunas DSA con HPMCAS fueron probadas con algunos aditivos: modificador de pH [KOH, bicarbonato de NaCaCO₃], y las DSA con PVP K30 fueron probados con antioxidante [BHT] o estabilizadores [L-histidina]. También se probó una mezcla de PVP K30 y PVP K90 en una proporción de 75 / 25. Cuando un aditivo fue usado, estos fueron disueltos y mezclados con belinostat y un polímero en la solución solvente antes del secado por pulverización. Las siguientes condiciones fueron utilizadas para todos los

experimentos; presión de atomización 100 - 140 psi, caudal de gas: 450 - 475 g / min, caudal de solución: 10 - 30 g / min, temperatura de entrada: 81 - 166 °C.

Después de un secado secundario durante la noche a 40 °C 15% HR en un secador de bandejas de convección, las diferentes DSA se caracterizaron por su estabilidad física (XRPD, Tg versus humedad relativa), estabilidad química (impureza por HPLC después de 1 semana 40 °C / 75% RH) y disolución *in vitro*.

Las diferentes formulaciones fueron preparadas y probadas como se resume en la Tabla 2 a continuación. A menos que se mencione lo contrario en la Tabla 2, las DSA contenían un 25% de belinostat. Algunas formulaciones fueron probadas con una carga de fármaco del 15% al 50%. Teóricamente se podría prever una carga de drogas más baja o más alta.

Ejemplo 3: Estabilidad física

El estado amorfo o cristalino de las dispersiones secadas por pulverización recién preparadas descritas en el Ejemplo 2 fueron evaluadas por difracción de rayos X en polvo (XRPD). El mismo análisis se repitió después de 1 semana de almacenamiento a 40 °C y 75% de humedad relativa en condiciones abiertas.

Los patrones de XRPD fueron obtenidos con un difractómetro de rayos X Rigaku MiniFlex 600 que funciona con un ánodo de cobre ($K_{\alpha 1} = 1.5060 \text{ \AA}$; $K_{\alpha 2} = 1.54439 \text{ \AA}$), grupo electrógeno a 45 kV y 15 mA, en rango 2-theta 3 - 40° 2 θ , escaneado a una velocidad de 2.5° 2 θ por minuto en modo de escaneo continuo, y usando un detector D/teX de ultra alta velocidad.

La Tabla 2 describe el estado Cristalino / Amorfo de las diferentes DSA preparadas con belinostat. Todos los difractogramas de DSA mostraron un amplio halo amorfo con la ausencia de señales agudas como un ejemplo representativo. La desaparición de los picos de los cristales de belinostat en muestras secadas por pulverización, demuestra que las diferentes dispersiones secadas por pulverización son sustancialmente amorfas. Por el contrario, el belinostato amorfo, no estabilizado con un polímero, se recrystaliza tras el almacenamiento.

Después de 1 semana de almacenamiento a 40 °C y 75% de humedad relativa (abierta), a excepción del belinostat secado por pulverización (sin polímero), todas las dispersiones secadas por pulverización eran sustancialmente amorfas. Estas mostraron una buena estabilidad física general del belinostat en forma amorfa cuando se dispersaron en varios polímeros.

También para evaluar la estabilidad física de las DSAs preparadas, se determinó la temperatura de transición vítrea (T_g) en dos condiciones de humedad relativa (HR) (<5% y 75% de HR) mediante calorimetría de barrido diferencial modulada (m-DSC).

Las curvas DSC se registraron utilizando un calorímetro diferencial de barrido Q2000 de TA Instruments. Las muestras se calentaron bajo un flujo de nitrógeno de 0 a 200 °C a 2.5 °C $\pm$ 1.5 °C / min en una bandeja no sellada herméticamente para análisis de HR < 5% o de 0 a 130 °C a 2.5 °C $\pm$ 1.5 °C / 80 segundos en una bandeja herméticamente sellada para un análisis de HR del 75%.

La Tabla 2 describe la T_g de las diferentes DSA preparadas con belinostat.

El belinostat amorfo tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) relativamente baja, que es de aproximadamente 53 °C. Dado que las moléculas incluso en un estado amorfo vítreo tienen cierta movilidad, se sabe en la técnica que es beneficioso que la temperatura de transición vítrea de la DSA sea más alta que las condiciones de almacenamiento reales (al menos 20 °C más y más preferiblemente al menos 40 °C más alto).

Al comparar todos los valores de T_g registrados de dispersiones amorfas secadas por pulverización, se encontró que PVP K12, PVP K30, PVP VA 64 tenían temperaturas de transición vítrea satisfactorias (≥ 100 °C a < 5 % HR %).

Por lo tanto, las DSA de belinostat con polímeros de polivinil lactama exhiben buena estabilidad física en estado amorfo.

Ejemplo 4: Estabilidad química

Debido a la función hidroxamida, el belinostat se hidroliza fácilmente, por lo que es difícil desarrollar un TEA químicamente estable.

La pureza de cada lote de DSA fue probada mediante análisis de HPLC en la muestra, justo después de la preparación y después de una semana de almacenamiento en condiciones de estabilidad acelerada: 40 °C / 75% HR abierta o cerrada. En condiciones cerradas, las DSA se colocaron en botellas cerradas (sello de inducción de calor) que contenían 1 g de recipiente desecante SORB-IT.

El análisis de HPLC se realizó usando un sistema Agilent 1100 o 1200 con bomba binaria o cuaternaria, un detector de arreglo de diodos, un inyector automático refrigerado y un horno de columna. El análisis de datos se realizó utilizando el software Empower 3. La columna utilizada fue Zorbax Bonus RP 4.6 x 150 mm (3.5 μ m). Se usó acetonitrilo / tampón fosfato potásico 20 mM pH 3.0 como fase móvil con una concentración de gradiente a una

velocidad de flujo de 1.0 mL / min; la detección UV se usó a una longitud de onda de 220 nm.

El belinostat conduce a dos impurezas principales: ácido de belinostat (Bel-Acid) y dímero de belinostat (Bel-dimer).

La Tabla 2 resume el perfil de pureza de cada dispersión secada por pulverización que indica el % de área de impureza total y el % de área de impurezas de ácido de belinostat (Bel-Acid) y dímero de belinostat (Bel-dimer).

Para la mayoría de las DSA preparadas, el contenido de impurezas del dímero y los valores de impurezas totales son inicialmente bajos, pero el nivel de impurezas aumenta significativamente con el tiempo tras el almacenamiento en condiciones de estabilidad acelerada. La variabilidad en la formación de impurezas, particularmente la impureza del dímero se observa dependiendo del polímero asociado.

Las DSA basadas en celulosa (HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP) (formulaciones 3 - 12) proporcionaron una degradación química rápida. Para superar una posible hidrólisis catalizada por el ácido de la hidroxamida por la función ácida del polímero HPMCAS-M, fueron probados aditivos modificadores de pH (formulaciones 5 y 6). Esto resultó en una mayor degradación química, por lo que este enfoque tampoco fue satisfactorio. Otros polímeros (ionizables no celulósicos), como Eudragit® (formulaciones 23 - 25), tampoco fueron satisfactorios ya que conducen a una mayor degradación química.

Sin embargo, los resultados muestran que solo los polímeros no celulósicos no ionizables (neutros) tales como los polímeros de polivinil lactama (tal como PVP VA64, PVP K12 y PVP K30 solos, mezclados con PVP K90 o con un aditivo, como un estabilizador) pueden prevenir / reducir significativamente la formación de dímero contrario a otros polímeros (formulaciones 13 - 22).

Ejemplo 5: Disolución *in vitro* sin hundimiento

La disolución de los materiales secados por pulverización de belinostat se ha probado *in vitro*, en condiciones sin hundimiento, con el fin de evaluar la capacidad de las formulaciones para lograr la sobresaturación y la sostenibilidad de la sobresaturación en relación con el fármaco cristalino.

La solución fue evauada mediante el método de microcentrífuga (Curatolo et al. Pharm Res 2009: 26 (6): 1419–1431). El método de disolución de microcentrífuga consistió en introducir 1,8 mg equivalentes de belioestat como DSA en un tubo de microcentrífuga vacío y agregar 1,8 ml de volumen total de solución de medio (PBS pH 6,5 con 0,5% en peso de fluido intestinal simulado) para lograr una concentración máxima teórica de belinostat en solución de 1000 µg / ml. Para algunas formulaciones (marcadas con * en la Tabla 2), las DSA fueron primero expuestos en medios gástricos de pH 2.0 a 2000 µg / ml durante 30 minutos antes de ser transferidos al PBS pH 6.5 con 0.5% en peso de fluido intestinal simulado a una máxima concentración teórica final de belinostat en solución de 1000 µg / ml. Los tubos se colocaron a 37 °C. Se tomaron alícuotas (50 µL) del sobrenadante después de centrifugar a 15.800 g durante 1 minuto en cada punto de tiempo (5, 10, 20, 45, 90 y 1.200 minutos). Entre cada punto de tiempo, los sólidos en el tubo de centrífuga se resuspendieron mezclando la muestra continuamente en el mezclador de vortice durante 30 s y el tubo se volvió a colocar a 37 °C. Las alícuotas de muestra se diluyeron usando acetonitrilo y la concentración del fármaco se determinó por HPLC.

La Tabla 2 resume las $C_{90\text{min}}$ y $C_{1200\text{min}}$ las cuales representan las concentraciones en los medios de disolución obtenidos después de 90 min y 1200 minutos.

Usando las DSA de la invención, la concentración de belinostat en solución después de 90 minutos es de 2 a 3.5 veces mayor en comparación con el fármaco cristalino no disperso. Valores de solubilidad similares se obtienen después de 1200 minutos y muestran la capacidad de los polímeros seleccionados para mantener un buen nivel de sobresaturación con el tiempo.

Tabla 2: Resumen de estabilidad física, estabilidad química y resultados de disolución de diferentes dispersiones sólidas amorfas de belinostat (DSA)

Formulaciones		Estabilidad Física				Estabilidad Química (% de área de impurezas)			Disolución	
		Tg (°C) <5%RH ^a	Tg (°C) 75%RH ^b	XRPD inicial	XRPD 1 semana 40/75 abierto	Inicial	1 semana 40/75 abierto	1 semana 40/75 cerrado	Disolución C _{90min} µg/mL	Disolución C _{20h} µg/mL
Controles										
1	Cristalino	NA	NA	Cristalino	Cristalino	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel NA Total imp <0,05	/	/	270	310
2	Belinostat Secado por pulverizado	53	No encontrado	Parcialmente Cristalino	Cristalino	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,48 Total imp 0,59	Ácido de Bel 0,10 Dímero de Bel 0,25 Total imp 0,42 Recristalización observada	Ácido de Bel 0,10 Dímero de Bel 1,34 Total imp 1,49	363 Recristalización observada	387
Polímeros Celulósicos (No-ionizables & ionizables) en base a DSA										
3	HPMCAS-L	81	37	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,19 Total imp 0,45	Ácido de Bel 0,14 Dímero de Bel 2,07 Total imp 2,44	Not performed	980	920
4	HPMCAS-M	83	38	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,20 Total imp 0,39	Ácido de Bel 0,10 Dímero de Bel 1,77 Total imp 2,11	Not performed	950	920
5	HPMCAS-M + 1Meq.KOH	87	37	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,09 Total imp 1,95	Ácido de Bel 2,86 Dímero de Bel 2,21 Total imp 8,80	Ácido de Bel 0,19 Dímero de Bel 0,32 Total imp 2,12	785	770
6	HPMCAS-M + 2% CaCO ₃	80	33	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,09 Dímero de Bel 0,99 Total imp 1,72	Ácido de Bel 0,17 Dímero de Bel 1,85 Total imp 2,81	Ácido de Bel 0,09 Dímero de Bel 1,23 Total imp 2,12	896	883
7	HPMCAS-M (50% API)	71	42	Amorfo	Amorphous	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,17 Total imp 0,45	Ácido de Bel 0,13 Dímero de Bel 1,76 Total imp 1,98	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,71 Total imp 0,81	922	909
8	HPMCAS-M (75% API)	60	27	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,21 Total imp 0,59	Ácido de Bel 0,22 Dímero de Bel 1,88 Total imp 2,40	Ácido de Bel 0,08 Dímero de Bel 0,87 Total imp 1,14	774	789
9	HPMCAS-H	80	42	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,18 Total imp 0,28	Ácido de Bel 0,16 Dímero de Bel 1,37 Total imp 1,69	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,83 Total imp 0,95	602	596

10	HPMC E3	93	30	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,10 Total imp 0,30	Ácido de Bel 0,19 Dímero de Bel 0,62 Total imp 1,18	No realizado	700	780
11	HPMCP HP55S	100	46	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,17 Total imp 0,27	Ácido de Bel 0,38 Dímero de Bel 1,53 Total imp 1,96	Ácido de Bel 0,06 Dímero de Bel 0,84 Total imp 0,94	751	759
12	CAP	110	46	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,03 Dímero de Bel 0,22 Total imp 0,31	Ácido de Bel 0,27 Dímero de Bel 2,14 Total imp 2,46	Ácido de Bel 0,06 Dímero de Bel 0,68 Total imp 0,78	723	715
Polímeros no ionizables (neutros) no celulósicos en base a DSA										
13	PVP K30 (15% API)	146	30	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,03 Total imp 0,24	Ácido de Bel 0,14 Dímero de Bel 0,18 Total imp 0,56	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,04 Total imp 0,31	965	1020
14	PVP K30 (25% API)	139	43	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,05 Total imp 0,15	Ácido de Bel 0,14 Dímero de Bel 0,30 Total imp 0,52	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,13 Total imp 0,24	806	837
15	PVP K30 (50% API)	107	49	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,04 Total imp 0,26	Ácido de Bel 0,10 Dímero de Bel 0,46 Total imp 0,83	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,18 Total imp 0,44	813	809
16	PVP K30 low peroxide grade	140	39	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,03 Dímero de Bel 0,03 Total imp 0,27	Ácido de Bel 0,09 Dímero de Bel 0,20 Total imp 0,55	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,33	933	975
17	PVP K30 + 2% BHT	135	41	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,03 Dímero de Bel 0,03 Total imp 0,24	Ácido de Bel 0,11 Dímero de Bel 0,20 Total imp 0,56	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,05 Total imp 0,29	960	1006
18	PVPK30 + 2% NaHCO ₃	141	38	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,03 Total imp 0,32	Ácido de Bel 0,26 Dímero de Bel 0,15 Total imp 0,85	Ácido de Bel 0,11 Dímero de Bel 0,03 Total imp 0,47	1000	979
19	PVP VA64	108	36	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,04 Total imp 0,20	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,31 Total imp 0,58	No realizado	530	570
20	PVP K12	100	0	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel <0,05 Total imp 0,11	Bel Acid 0,06 Dímero de Bel 0,21 Total imp 0,33	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel 0,10 Total imp 0,24	597*	714*
21	PVP K30 + 5% L- histidine	121	33	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel <0,05 Total imp 0,06	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,17 Total imp 0,33	Ácido de Bel 0,06 Dímero de Bel 0,12 Total imp 0,25	788*	815*

22	PVP K30/PVP K90	131	24	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel 0,09 Total imp 0,15	Ácido de Bel 0,06 Dímero de Bel 0,31 Total imp 0,44	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,18 Total imp 0,31	577*	727*
Polímeros ionizables no celulósicos en base a DSA										
23	Eudragit L100	151	Phase Separation	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,22 Total imp 0,86	Ácido de Bel 0,44 Dímero de Bel 1,33 Total imp 1,93	Not performed	960	940
24	Eudragit E PO	62	33	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel ND Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,74	Ácido de Bel 0,79 Dímero de Bel 0,29 Total imp 1,84	Ácido de Bel 0,13 Dímero de Bel 0,23 Total imp 0,83	173	211
25	Eudragit S100	Not determinabl e	Not determinable	Amorfo	Amorfo	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,26 Total imp 0,37	Ácido de Bel 0,54 Dímero de Bel 1,08 Total imp 1,67	Ácido de Bel 0,10 Dímero de Bel 0,75 Total imp 0,89	921	876

ND: no detectado

5

* formulaciones para las cuales la disolución in vitro fue primero en medios gástricos de pH 2.0 durante 30 minutos antes de diluirse en medios PBS pH6.5.

Conclusiones

En términos de estabilidad química, la formación de impurezas del dímero, fue variable dependiendo de los polímeros utilizados.

Los datos de disolución in vitro de las diversas dispersiones amorfas secadas por pulverización de belinostat de la invención con un polímero no celulósico no ionizable (neutro) tal como un polímero de polivinil lactama, exhiben una gran mejora de la solubilidad en comparación con el belinostat cristalino no disperso y muestran que las dispersiones mejoraron notablemente la velocidad de disolución del fármaco.

Al parece los polímeros que pertenecen al grupo polivinil lactama proporcionan una buena estabilidad química del belinostat en estado amorfo. Es de esperar que otros polímeros de polivinil lactama como Soluplus®, PVP y de otros pesos moleculares (PVP K17, PVP K25) sean también polímeros adecuados.

Los resultados anteriores muestran que solo los polímeros de la clase de polivinil lactama conducen a una estabilidad química sobresaliente, junto con una Tg adecuada, buena estabilidad física y un perfil de disolución satisfactorio.

Se descubrió inesperadamente que los polímeros de polivinil lactama lograban una disolución satisfactoria, junto con tasas más bajas de formación de dímero.

También se probaron tres DSA para una mayor duración de estabilidad (1, 3 y 6 meses a 5 °C y condiciones de estabilidad en tiempo real (25/60 abierto y cerrado) y acelerado (30/65 cerrado) (ver Tabla 3 a continuación).

Tabla 3: Estabilidad química favorable a los 6 meses de PVP VA64, PVP K30 y HPMCAS-M ASD

Estabilidad química (% de área de impurezas)				
	25°C 60% HR cerrado (deseccante)	25°C 60% HR abierto	30°C 65% HR cerrado (deseccante)	Refrigerador 2-8°C (abierto)
Semanas	PVP VA 64			
0	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,16	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,16	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,16	Ácido de Bel 0,05 Bel Dimer 0,06 Total imp 0,16
4	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel 0,10 Total imp 0,20	Ácido de Bel <0,05 Dímero de Bel 0,12 Total imp 0,22	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,11 Total imp 0,21	Ácido de Bel 0,03 Dímero de Bel 0,04 Total imp 0,12
12	Ácido de Bel 0,06	Ácido de Bel 0,07	Ácido de Bel 0,07	Ácido de Bel no probado

	Dímero de Bel 0,16 Total imp 0,26	Dímero de Bel 0,22 Total imp 0,33	Dímero de Bel 0,21 Total imp 0,33	Dímero de Bel no probado Total imp no probado
24	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,23 Total imp 0,44	Ácido de Bel 0,12 Dímero de Bel 0,34 Total imp 0,63	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,37 Total imp 0,62	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,35
Semanas	HPMCAS-M			
0	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,22 Total imp 0,31	Ácido de Bel 0,04 Bel Dimer 0,22 Total imp 0,31	Ácido de Bel 0,04 Bel Dimer 0,22 Total imp 0,31	Ácido de Bel 0,04 Bel Dimer 0,22 Total imp 0,31
4	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,59 Total imp 0,69	Ácido de Bel 0,08 Bel Dimer 0,84 Total imp 0,98	Ácido de Bel 0,03 Bel Dimer 0,74 Total imp 0,83	Ácido de Bel 0,04 Bel Dimer 0,27 Total imp 0,36
12	Ácido de Bel 0,07 Bel Dimer 0,88 Total imp 1,00	Ácido de Bel 0,14 Bel Dimer 1,48 Total imp 1,69	Ácido de Bel 0,09 Bel Dimer 1,28 Total imp 1,42	Ácido de Bel no probado Dímero de Bel no probado Total imp no probado
24	Ácido de Bel 0,08 Dímero de Bel 1,48 Total imp 1,65	Ácido de Bel 0,33 Bel Dimer 2,69 Total imp 3,14	Ácido de Bel 0,16 Bel Dimer 2,58 Total imp 2,85	Ácido de Bel 0,05 Bel Dimer 0,36 Total imp 0,53
Semanas	PVPK30			
0	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,05 Total imp 0,15	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,05 Total imp 0,15	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,05 Total imp 0,15	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,05 Total imp 0,15
4	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,08 Total imp 0,18	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,13 Total imp 0,27	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,12 Total imp 0,23	Ácido de Bel 0,03 Dímero de Bel 0,03 Total imp 0,12
12	Ácido de Bel 0,05 Dímero de Bel 0,15 Total imp 0,38	Ácido de Bel 0,09 Dímero de Bel 0,18 Total imp 0,48	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,22 Total imp 0,50	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,04 Total imp 0,26
24	Ácido de Bel 0,07 Dímero de Bel 0,25 Total imp 0,47	Ácido de Bel 0,17 Dímero de Bel 0,28 Total imp 0,65	Ácido de Bel 0,12 Dímero de Bel 0,44 Total imp 0,73	Ácido de Bel 0,04 Dímero de Bel 0,06 Total imp 0,31

Estos resultados muestran que las DSA de belinostat con polímeros de la clase de polivinil lactama exhiben una estabilidad química y física sobresaliente, incluso en condiciones de almacenamiento prolongado sin que se observe cristalización cuando se analizan por XRPD.

Ejemplo 6: Rendimiento in vivo en perro (perfil PK)

La biodisponibilidad de 3 dispersiones secadas por pulverización (DSAs) fueron evaluadas en un estudio preclínico de PK para perros. Las siguientes formulaciones, Belinostat al 25% en HPMCAS-M, PVPVA64 y PVPK30, se administraron mediante sonda oral a 4 perros Beagle machos (7.0 - 9.0 Kg) en ayunas a una dosis fija de 50 mg por perro (equivalente a ~ 6.25 mg /kg). Los animales se dosificaron una vez con cada formulación con al menos un período de lavado de una semana entre cada dosificación.

Se tomaron muestras de sangre en tubos heparinizados después de cada dosis en los siguientes puntos de tiempo: Previo a la dosis, 5, 15 y 30 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas desde las venas yugulares. Las concentraciones plasmáticas de belinostat se midieron utilizando un método bioanalítico validado (extracción en fase sólida, UHPLC-MS / MS, rango de concentración: 1-1000 ng / ml).

El objetivo del estudio fue evaluar si la ganancia de solubilidad observada en la disolución *in vitro*, proporciona un aumento de la biodisponibilidad en comparación con la forma cristalina. Los resultados se ilustran en la Figura 1.

La dosificación IV se realizó para el cálculo de biodisponibilidad absoluta y se agregaron dos grupos de control: fármaco cristalino en cápsula como referencia para una formulación de baja solubilidad y una solución oral (formulación IV con L-arginina) como referencia para la mejor exposición posible sin limitación de solubilidad. Es importante tener en cuenta que debido al pH alto (por encima de pH 9.0), esta solución oral no es farmacéuticamente aceptable para uso clínico.

Las soluciones de belinostat, para dosis intravenosas y orales, se prepararon a 50 mg / ml de belinostat en una solución de 100 mg / ml de L-arginina en agua. El belinostat cristalino en cápsula se preparó mediante el llenado manual con peso de 50 mg de belinostat (no micronizado) en cápsula de gelatina dura de tamaño 2. Los DSA de Belinostat se administraron como suspensiones a 40 mg / ml en 0,5% de Methocel en vehículo acuoso.

Los parámetros farmacocinéticos fueron derivados de los datos de concentración plasmática individual mediante análisis no compartimental utilizando Phoenix WinNonlin (versión 6.4).

La C_{max} , AUC_{0-12h} y biodisponibilidad (F%), calculados para cada perro y luego promediados para la población de prueba, se informan en la Tabla 4.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de dispersión amorfa secada por pulverización de belinostat, en perros.

Formulaciones	Rango de dosis real (mg/perro)	C_{max} Promedio (ng/mL)	AUC_{0-12h} Promedio (h*ng/mL)	Biodisponibilidad Promedio
IV	42,2 -45,9	4210 (C ₀ 7109)	1788	-
Belinostat en cápsulas	50,0-50,1	54	154	7%
Solución Oral (con L-arginina)	52,0-53,3	702	562	26%
Dispersión Secado por pulverizado PVP VA64	54,3-56,1	409	433	19%
Dispersión Secado por pulverizado HPMCAS-M	43,9-45,3	338	443	25%
Dispersión Secado por pulverizado PVP K30	55,3-59,2	1053	653	28%

La solución oral no es adecuada para la administración oral.

La formulación HPMCAS-M tampoco es adecuada ya que no es químicamente estable.

- 5 Para la cápsula que contiene belinostat cristalino, el promedio observado de AUC_(0-12 h) fue de 154 ng × hr / ml. Para la suspensión que contiene la dispersión de belinostat / PVPK30, el promedio de AUC fue de 4,2 veces mayor a 653 ng × h / ml.

- 10 Este ejemplo demuestra que la dosificación de una dispersión de belinostat / PVPK30 secada por pulverización a perros, da como resultado una exposición sistémica a belinostat más alta que la observada después de dosificar belinostat cristalino.

Tales formulaciones amorfas de dispersión sólida de belinostat con propiedades farmacocinéticas mejoradas no se conocían hasta ahora.