

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE ADAGRASIB

CAMPO DE LA INVENCION

[001] La presente invención se refiere, en general, a composiciones farmacéuticas sólidas de adagrasib (2-[(2S)-4-[7-(8-cloro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoíl)piperazin-2-il]acetonitrilo); métodos para preparar dichas composiciones, y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[002] El homólogo de oncogén viral del sarcoma 2 de rata Kirsten (“KRas”) es una pequeña GTPasa y miembro de la familia Ras de oncogenes. KRas actúa como un interruptor molecular que alterna entre los estados inactivo (unido a GDP) y activo (unido a GTP) para transducir señales celulares ascendentes recibidas de múltiples tirosina quinasas a efectores descendentes que regulan una amplia variedad de procesos, incluida la proliferación celular (véase, por ejemplo, Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401).

[003] El papel del KRas activado en la neoplasia maligna se observó hace más de treinta años (véase, por ejemplo, Santos et al., (1984) Science 223:661-664). La expresión aberrante de KRas representa hasta el 20 % de todos los cánceres y se han descrito mutaciones oncogénicas de KRas que estabilizan la unión a GTP y conducen a la activación constitutiva de KRas y la señalización descendente en el 25-30 % de los adenocarcinomas de pulmón. (véase, por ejemplo, Samatar y Poulidakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Las sustituciones de un solo nucleótido que dan lugar a mutaciones sin sentido en los codones 12 y 13 de la secuencia de aminoácidos primaria de KRas comprenden aproximadamente el 40 % de estas mutaciones impulsoras de KRas en el adenocarcinoma de pulmón, siendo una transversión G12C la mutación activadora más común (véase, por ejemplo, Dogan et al., (2012) Clin Cancer Res. 18(22):6169-6177, publicado en línea el 26 de septiembre de 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

[004] El reconocido papel de KRas en la neoplasia maligna y el descubrimiento de estas mutaciones frecuentes en KRas en varios tipos de tumores hicieron de KRas un objetivo muy atractivo de la industria farmacéutica para la terapia del cáncer. A pesar de treinta años

de esfuerzos de descubrimiento a gran escala para desarrollar inhibidores de KRas para el tratamiento del cáncer, ningún inhibidor de KRas ha demostrado suficiente seguridad y/o eficacia para obtener la aprobación reglamentaria (véase, por ejemplo, McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801).

[005] Recientemente, se han descrito inhibidores covalentes irreversibles dirigidos contra KRas G12C (véase, por ejemplo, Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551). Por ejemplo, la solicitud provisional estadounidense de propiedad común y número de serie asignado 62/586,775 divulga compuestos potentes y biodisponibles por vía oral que se unen irreversiblemente a KRas G12C para tratar cánceres mediados por KRas G12C.

[006] Un inhibidor covalente, irreversible de KRas G12C es adagrasib (2-[(2S)-4-[7-(8-cloro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoíl)piperazin-2-il]acetónitrilo), también conocido como MRTX849. Una forma amorfa de este compuesto se describió en la solicitud de patente internacional PCT/US2018/061060 presentada el 14 de noviembre de 2018, publicada como WO2019/099524A1 el 23 de mayo de 2019 en el ejemplo 478, y en Fell et al., (2020) J.Med. Chem. 63, 6679-6693. Una forma cristalina de este compuesto se describió en la solicitud de patente internacional PCT/US2021/049940 presentada el 10 de septiembre de 2021, publicada como WO2022/056307 el 17 de marzo de 2022.

[007] Además, es deseable reducir los eventos adversos (EA) (también conocidos como efectos secundarios) como náuseas, vómitos, diarrea cuando las formulaciones se administran a los pacientes.

[008] Por lo tanto, existe la necesidad de una composición farmacéutica de adagrasib que muestre una biodisponibilidad y una estabilidad de conservación adecuadas, que no sea susceptible a la pérdida de líquido de la cápsula con el tiempo y que tenga menos efectos secundarios en comparación con las formulaciones en cápsulas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[009] En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en forma sólida, adecuada para administración oral a un sujeto, incluyendo mas no limitado a un sujeto humano, que comprende adagrasib o una sal del mismo, en la que la composición farmacéutica sólida, tras su administración al sujeto, es capaz de proporcionar un $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (el área bajo la curva de un gráfico de concentración plasmática del fármaco frente

al tiempo) para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación.

[0010] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar $AUC_{0 \rightarrow last}$ (última concentración plasmática medida) para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación.

[0011] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar una C_{max} para el compuesto de fórmula (I) de al menos, o aproximadamente, 480 ng/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 630 ng/ml en condiciones de alimentación.

[0012] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar: a) $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación; b) $AUC_{0 \rightarrow last}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación; y c) C_{max} para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 480 ng/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 630 ng/ml en condiciones de alimentación.

[0013] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida proporciona un T_{max} inferior a unas 6,5 horas, y preferiblemente entre aproximadamente 6,0-6,25 horas.

[0014] En cualquiera de las modalidades, no se requiere que los valores farmacocinéticos (PK) mencionados, como $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUC_{0 \rightarrow last}$ y C_{max} , se alcancen mediante la administración de una única composición farmacéutica. La invención contempla, e incluye explícitamente, modalidades en las que estos valores PK se alcanzan tras la administración de varias composiciones farmacéuticas sólidas como una dosis única (por ejemplo, si una composición farmacéutica sólida (por ejemplo, una tableta) comprende 200 mg de adagrasib, la dosis única puede incluir, por ejemplo, tres de dichas composiciones farmacéuticas, para la cantidad total administrada de 600 mg de adagrasib).

[0015] En otra modalidad, el adagrasib está presente como una sal del mismo.

[0016] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida comprende al menos un compuesto anticancerígeno adicional además del adagrasib.

- [0017]** En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de polvo o tableta, incluido un polvo encapsulado.
- [0018]** En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.
- [0019]** En otra modalidad, la tableta de la invención comprende un recubrimiento de película.
- [0020]** En otra modalidad, la tableta de la invención comprende: adagrasib, uno o más diluyentes, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y un recubrimiento de película.
- [0021]** En una modalidad preferida, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol y combinaciones de los mismos.
- [0022]** En otra modalidad preferida, el desintegrante comprende crospovidona.
- [0023]** En otra modalidad preferida, el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal.
- [0024]** En otra modalidad preferida, el lubricante comprende estearato de magnesio.
- [0025]** En una modalidad preferida, la tableta de la invención comprende adagrasib, celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y un recubrimiento de película.
- [0026]** En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se suministra como una forma de dosificación unitaria.
- [0027]** En una modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 200 mg.
- [0028]** En otra modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 300 mg.
- [0029]** En otra modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 400 mg.
- [0030]** En otra modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 600 mg.
- [0031]** En otra modalidad, la composición se presenta en forma de tableta y comprende:
- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 30-35 % de la composición;

- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 50-55 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 8-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-1,5 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-2 % de la composición

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[0032] En otra modalidad, la composición comprende, además, un recubrimiento de película.

[0033] En otra modalidad, la composición se presenta en forma de tableta y comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 30-67 % de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 20-55 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 0-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición.

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[0034] En otra modalidad, la composición se presenta en forma de tableta y comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 50-67 % de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 20-45 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 0-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición; y

(6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición.

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[0035] En una modalidad preferida, la composición de la invención comprende:

- (1) adagrasib en aproximadamente un 33,3 % de la composición;
- (2) celulosa microcristalina en aproximadamente el 51,2 % de la composición;
- (3) manitol en aproximadamente un 10,0 % de la composición;
- (4) crospovidona en aproximadamente el 3,0 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal en aproximadamente el 1,0 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio en aproximadamente un 1,5 % de la composición,

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[0036] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se prepara mediante un proceso que comprende los pasos de:

- (a) premezcla, en la que se mezclan diluyentes, un deslizante y adagrasib;
- (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
- (c) mezclar los componentes del paso b) con un desintegrante y un deslizante;
- (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso c);
- (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
- (f) mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
- (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- (i) realizar el recubrimiento con película cargando los núcleos de tableta del paso h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película

[0037] Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (o combinaciones de los mismos) pueden incluirse como material intragranular, es decir, incluirse antes de realizar la granulación en seco; y/o dichos excipientes pueden añadirse como material extragranular al producto de granulación en seco, es decir, añadirse después de haber realizado el producto de granulación en seco.

[0038] En aún otra modalidad, la invención se dirige a un método de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende adagrasib o una sal del mismo, en el que dicha composición farmacéutica sólida se fabrica mediante granulación en seco.

[0039] En una modalidad, el método comprende los pasos de:

- (a) premezcla, en la que se mezclan un diluyente, un deslizante y adagrasib;
- (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
- (c) mezclar los componentes del paso (b) con un desintegrante y un deslizante;
- (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (c);
- (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
- (f) mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
- (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- (i) realizar el recubrimiento con película cargando los núcleos de tableta del paso (h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película.

[0040] En una modalidad, la composición farmacéutica sólida (por ejemplo, tableta) puede comprender excipientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, rellenos, superdesintegrantes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes y combinaciones de los mismos.

[0041] En otra modalidad, la invención se dirige a un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad

terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica sólida de la presente invención. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos, o aproximadamente, 600 mg de adagrasib. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C. En una modalidad, el cáncer asociado a KRas G12C es un cáncer de pulmón. En una modalidad, la composición farmacéutica sólida es una tableta.

[0042] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende (a) determinar que el cáncer está asociado con una mutación KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado con KRas G12C) (por ejemplo, según se determine usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica sólida de la presente invención. En una modalidad, la composición farmacéutica sólida es una tableta.

[0043] En una modalidad, los métodos proporcionados para tratar el cáncer causan menos efectos secundarios en el sujeto que los efectos secundarios asociados a la administración de una composición en cápsulas con la misma cantidad de adagrasib.

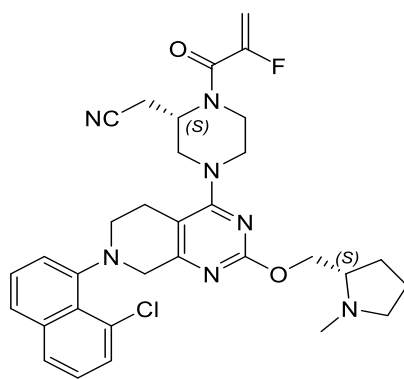
BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0044] La **figura 1** es un diagrama de flujo del proceso de fabricación que representa una forma de fabricar composiciones farmacéuticas sólidas de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

[0045] El término "adagrasib", tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto con la siguiente fórmula:



así como sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto. El compuesto tiene el siguiente nombre químico: (2-[(2S)-4-[7-(8-cloro-1-naftil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-il]acetónitrilo). También se conoce como MRTX849. La invención abarca formas amorfas y cristalinas de adagrasib. Una forma amorfa de este compuesto se describió en la solicitud de patente internacional PCT/US2018/061060 presentada el 14 de noviembre de 2018, publicada como WO2019/099524A1 el 23 de mayo de 2019 en el ejemplo 478, y en Fell et al., (2020) J.Med. Chem. 63, 6679-6693. Una forma cristalina de este compuesto se describió en la solicitud de patente internacional PCT/US2021/049940 presentada el 10 de septiembre de 2021, publicada como WO2022/056307 el 17 de marzo de 2022. La Forma 1, a la que se hace referencia en la presente solicitud, corresponde a la Forma A en PCT/US2021/049940; la Forma 2, a la que se hace referencia en la presente solicitud, corresponde a la Forma B en PCT/US2021/049940. Las tabletas aquí descritos comprenden preferentemente forma(s) cristalina(s) de adagrasib. El contenido de estas solicitudes de patente y de la referencia bibliográfica se incorpora por la presente en su totalidad.

[0046] Tal como se utiliza en el presente documento, "KRas G12C" se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución aminoacídica de una cisteína por una glicina en la posición 12 del aminoácido. La asignación del codón de aminoácidos y las posiciones de los residuos para la KRas humana se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Cys.

[0047] El término "composición", tal como se utiliza en el presente documento, abarca un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser

compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

[0048] Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma madre del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma madre del compuesto para los efectos de la presente invención.

[0049] El término "formas sólidas" y términos relacionados utilizados en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a formas cristalinas que comprenden adagrasib y sus diversas formas de sal.

[0050] El término "cristalino" y los términos relacionados utilizados en el presente documento, cuando se emplean para describir una sustancia, componente o producto, significan que la sustancia, componente o producto es cristalino según lo determinado mediante difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA, p. 173 (1990); *The United States Pharmacopeia*, 23rd ed., pp. 1843-1844 (1995); cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

[0051] El término "formas cristalinas" y los términos relacionados en el presente documento se refieren a las diversas modificaciones cristalinas de una sustancia determinada, incluidos, entre otros, polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristales y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales y polimorfos de los mismos.

[0052] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de compuestos activos que se preparan con ácidos relativamente no tóxicos. Las sales de adición ácida pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético; propiónico; isobutírico; maleico; malónico; benzoico; succínico; subérico; fumárico; mandélico; ftálico; bencenosulfónico; toluenosulfónico, incluidos *p*-toluenosulfónico, *m*-toluenosulfónico y *o*-

toluenosulfónico; cítrico; tartárico; metanosulfónico; y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.* J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977)).

[0053] El término "forma amorfa" se refiere a la forma no cristalina de una sustancia.

[0054] Los términos "polimorfos" y "formas polimórficas" y otros términos relacionados se refieren a las formas cristalinas de una molécula. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros vibracionales como resultado de la disposición o conformación de las moléculas en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas que presentan los polimorfos afectan a parámetros farmacéuticos como la estabilidad de almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (importantes en la formulación y fabricación del producto), y las velocidades de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Los polimorfos de una molécula pueden obtenerse mediante diversos métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, entre otros, la recristalización por fusión, el enfriamiento por fusión, la recristalización por disolvente, la desolvatación, la evaporación rápida, el enfriamiento rápido, el enfriamiento lento, la difusión de vapor y la sublimación.

[0055] Las técnicas para caracterizar los polimorfos incluyen, entre otras, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la difracción de polvo de rayos X (XRPD), la difracción de rayos X de cristal único, la espectroscopia vibracional, *por ejemplo*, la espectroscopia IR y Raman, la RMN de estado sólido, la microscopia óptica de fase caliente, la microscopia electrónica de barrido (SEM), la cristalografía electrónica y el análisis cuantitativo, el análisis del tamaño de las partículas (PSA), el análisis del área superficial, los estudios de solubilidad y los estudios de disolución.

[0056] El término "solvato" se refiere a la forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que el disolvente es agua.

[0057] El término "disolvente disuelto" se refiere a la forma cristalina de una sustancia que sólo puede obtenerse eliminando el disolvente de un solvato.

[0058] El término "excipiente" se refiere a un ingrediente inactivo de las composiciones farmacéuticas de la invención. Incluye, entre otros, disolventes, agentes humectantes, diluyentes, superdesintegrantes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.

[0059] Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un trastorno o la erradicación, reducción o mejora de los síntomas de un trastorno, o el retraso de la recurrencia o aparición de un trastorno o de uno o más de sus síntomas en un sujeto como resultado de la administración de uno o más compuestos.

[0060] En el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una mutación KRas G12C (por ejemplo, determinada mediante un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación KRas G12C (por ejemplo, determinada mediante un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor positivo para una mutación KRas G12C (por ejemplo, identificado como positivo mediante un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una mutación KRas G12C (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal utilizando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado al gen KRas G12C. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una mutación KRas G12C (y opcionalmente el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento).

[0061] El término "paciente pediátrico" se refiere a un paciente menor de 16 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" puede dividirse a su vez en varias subpoblaciones, entre las que se incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (de un mes a dos años de edad); niños (de dos años de edad a 12 años de edad); y adolescentes (de 12 años de edad a 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0062] En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, se utiliza un ensayo para determinar si el paciente tiene la mutación KRas G12C utilizando una muestra (por ejemplo, una muestra biológica de o una muestra de biopsia tal como una muestra de biopsia embebida en parafina) de un paciente (por ejemplo, un paciente sospechoso de padecer un cáncer asociado a KRas G12C, un paciente que presenta uno o más síntomas de un cáncer asociado a KRas G12C, y/o un paciente que presenta un mayor riesgo de desarrollar un cáncer asociado a KRas G12C) puede incluir, por ejemplo, secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis FISH de separación, Southern blot, Western blot, análisis FACS, Northern blot, y amplificación basada en PCR (por ejemplo, RT-PCR, RT-PCR cuantitativa en tiempo real, genotipado alelo-específico o ddPCR). Como es bien conocido en la técnica, los ensayos se realizan típicamente, por ejemplo, con al menos una sonda de ácido nucleico marcada o al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo marcado.

[0063] El término "agencia reguladora" es la entidad de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos dentro el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitativo de agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).

[0064] Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es suficiente para mejorar, o de alguna manera reducir un síntoma o detener o revertir la progresión de una afección, o modular negativamente o inhibir la actividad de KRas G12C. Dicha cantidad puede administrarse como una dosis única o puede administrarse según un régimen, por lo que es eficaz.

[0065] Tal y como se utiliza en el presente documento, por tratamiento se entiende cualquier forma en la que los síntomas o la patología de una afección, trastorno o enfermedad mejoran o se modifican de forma beneficiosa. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones aquí incluidas.

[0066] Tal como se utiliza en el presente documento, la mejora de los síntomas de un trastorno concreto mediante la administración de una composición farmacéutica determinada se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda atribuirse o asociarse a la administración de la composición.

[0067] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas modalidades, el término

"aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" significa dentro del 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 0,05 % de un valor o rango dado.

[0068] El término "condiciones de ayuno" se refiere a un sujeto que ayuna al menos 10 horas antes de que se le administren las composiciones de la invención.

[0069] El término "condiciones de alimentación" se refiere a un sujeto al que se le administran composiciones de las invenciones no más tarde de 30-45 minutos después de consumir alimentos.

[0070] El término "AUC", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al área bajo la curva de un gráfico de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo.

[0071] El término " $T_{\text{máx}}$ ", tal y como se utiliza aquí, se refiere al tiempo tras la administración de un fármaco en el que se alcanza la concentración plasmática máxima.

[0072] Una "enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con, mediados por lo que tienen una mutación en KRas G12C. Un ejemplo no limitante de enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C es un cáncer asociado a KRas G12C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE COMPOSICIONES Y MÉTODOS

[0073] La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que las composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, tabletas) que contienen adagrasib provocan menos eventos adversos (EA, también denominados "efectos secundarios"), como náuseas, vómitos y diarrea, cuando se administran a pacientes, frente a las formulaciones en cápsulas que contienen la misma cantidad de adagrasib. Sin querer ceñirnos a una teoría específica, se plantea la hipótesis de que el menor número de EA relacionados con el tracto gastrointestinal superior podría deberse a una menor concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en comparación con las cápsulas. Los nuevos datos del estudio de fase 3 en curso indican que la administración de tabletas también produce menos EA relacionados con el tracto gastrointestinal superior. Otra posibilidad es que, en el caso de la tableta, el mecanismo de desintegración y la mayor densidad puedan conducir a una eliminación más rápida del fármaco en el estómago. Por el contrario, la cápsula puede flotar o adherirse a la mucosa del estómago y liberar rápidamente el fármaco

en el estómago, dando lugar a niveles locales más elevados. Si el fármaco es irritante para el estómago, podría dar lugar a mayores EA.

[0074] Así, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en forma sólida, adecuada para la administración oral a un sujeto, incluyendo mas no limitado a un sujeto humano, que comprende adagrasib o una sal del mismo, en la que la composición farmacéutica sólida, tras su administración al sujeto, es capaz de proporcionar un $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (el área bajo la curva de un gráfico de concentración plasmática del fármaco frente al tiempo) para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación.

[0075] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un $AUC_{0 \rightarrow last}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación.

[0076] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar una C_{max} para el compuesto de fórmula (I) de al menos, o aproximadamente, 480 ng/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 630 ng/ml en condiciones de alimentación.

[0077] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar: a) $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación; b) $AUC_{0 \rightarrow last}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación; y c) C_{max} para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 480 ng/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 630 ng/ml en condiciones de alimentación.

[0078] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida proporciona un T_{max} inferior a unas 6,5 horas, y preferiblemente entre unas 6,0-6,25 horas.

[0079] En cualquiera de las modalidades, no se requiere que los valores farmacocinéticos (PK) recitados, como $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, $AUC_{0 \rightarrow last}$ y C_{max} , se alcancen administrando una única composición farmacéutica. La invención contempla, e incluye explícitamente, modalidades en las que estos valores PK se alcanzan tras la administración de varias

composiciones farmacéuticas sólidas como dosis única (por ejemplo, si una composición farmacéutica sólida (por ejemplo, una tableta) comprende 200 mg de adagrasib, la dosis única puede incluir, por ejemplo, tres de dichas composiciones farmacéuticas, para la cantidad total administrada de 600 mg de adagrasib).

[0080] En otra modalidad, el adagrasib está presente como una sal del mismo.

[0081] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida comprende al menos un compuesto anticancerígeno adicional además del adagrasib.

[0082] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de polvo o tableta, incluido un polvo encapsulado.

[0083] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.

[0084] En una modalidad, la composición farmacéutica sólida (por ejemplo, tableta) puede comprender varios excipientes seleccionados del grupo que consiste en disolventes, agentes humectantes, diluyentes, cargas, superdesintegrantes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes y combinaciones de los mismos. Debe entenderse que la invención contempla el uso de otros excipientes que cumplan sustancialmente las mismas funciones de manera sustancialmente idéntica a los descritos anteriormente.

[0085] Las tabletas pueden contener el principio activo sólido en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la fabricación de tabletas. El excipiente puede ser, por ejemplo, un agente desintegrador, como un superdesintegrante; un aglutinante; un diluyente; un deslizante; un lubricante; un emulsionante; o cualquier otro excipiente conocido por un experto en la materia.

[0086] Las tabletas preferidas son aquellas que proporcionan una buena potencia, uniformidad de contenido, dureza, friabilidad y disolución, y que contribuyen a la estabilidad química y física de las composiciones farmacéuticas.

[0087] En otra modalidad, la tableta de la invención comprende un recubrimiento de película.

[0088] En otra modalidad, la tableta de la invención comprende: adagrasib, uno o más diluyentes, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y un recubrimiento de película.

[0089] En una modalidad preferida, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol y combinaciones de los mismos.

[0090] En otra modalidad preferida, el desintegrante comprende crospovidona.

[0091] En otra modalidad preferida, el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal.

[0092] En otra modalidad preferida, el lubricante comprende estearato de magnesio.

[0093] En una modalidad preferida, la tableta de la invención comprende adagrasib, celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y un recubrimiento de película.

[0094] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se suministra como una forma de dosificación unitaria.

[0095] En una modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 200 mg.

[0096] En otra modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 300 mg.

[0097] En otra modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 400 mg.

[0098] En otra modalidad, la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 600 mg.

[0099] En otra modalidad, la composición se presenta en forma de tableta y comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 30-35 % por ciento de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 50-55 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 8-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-1,5 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-2 % de la composición

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[00100] En otra modalidad, la composición se presenta en forma de tableta y comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 30-67 % por ciento de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 20-45 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 0-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[00101] En otra modalidad, la composición se presenta en forma de tableta y comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 50-67 % por ciento de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 20-45 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 0-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre el 2 % y el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[00102] En otra modalidad, la composición comprende, además, un recubrimiento de película.

[00103] En una modalidad preferida, la composición de la invención comprende

- (1) adagrasib en aproximadamente un 33,3 % de la composición;
- (2) celulosa microcristalina en aproximadamente el 51,2 % de la composición;
- (3) manitol en aproximadamente un 10,0 % de la composición;
- (4) crospovidona en aproximadamente el 3,0 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal en aproximadamente el 1,0 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio en aproximadamente un 1,5 % de la composición,

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

[00104] En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida se prepara mediante un proceso que comprende los pasos de:

- (a) premezcla, en la que se mezclan diluyentes, un deslizante y adagrasib;
- (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
- (c) mezclar los componentes del paso b) con un desintegrante y un deslizante;
- (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso c);
- (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
- (f) mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
- (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- (i) realizar el recubrimiento de película cargando los núcleos de tableta del paso (h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película.

[00105] Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (o combinaciones de los mismos) pueden incluirse como material intragranular, es decir, incluirse antes de realizar la granulación en seco; y/o dichos excipientes pueden añadirse como material extragranular al producto de granulación en seco, es decir, añadirse después de que el producto de granulación en seco se haya secado.

[00106] En otra modalidad, la invención se dirige a un método de fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende adagrasib o una sal del mismo, en el que dicha composición farmacéutica sólida se fabrica mediante granulación en seco.

[00107] En una modalidad, el método comprende los pasos de:

- (a) premezcla, en la que se mezclan diluyentes, un deslizante y adagrasib;
- (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
- (c) Mezclar los componentes del paso b) con un desintegrante y un deslizante;
- (d) realizar una lubricación intragranular añadiendo un lubricante a los componentes del paso (c);
- (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
- (f) Mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
- (g) realizar una lubricación extragranular añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- (i) añadir un recubrimiento de película a los núcleos de tableta del paso (h).

[00108] Las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas pueden incluir además uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, como un agente de suspensión, un agente aromatizante, un agente edulcorante, un agente dispersante, un tensioactivo, un colorante, un solubilizante, un agente humectante, un plastificante, un estabilizante, un potenciador de la penetración, un agente antiespumante, un antioxidante, un conservante o una mezcla de los mismos.

[00109] En otra modalidad, la invención se dirige a un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica sólida de la presente invención. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente eficaz es de al menos, o aproximadamente, 600 mg de adagrasib. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C. En una

modalidad, el cáncer asociado a KRas G12C es un cáncer de pulmón. En una modalidad, la composición farmacéutica sólida es una tableta.

[00110] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende (a) determinar que el cáncer está asociado con una mutación KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado con KRas G12C) (por ejemplo, según se determine usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica sólida de la presente invención. En una modalidad, la composición farmacéutica sólida es una tableta.

[00111] En una modalidad, los métodos proporcionados para tratar el cáncer causan menos efectos secundarios en el sujeto que los efectos secundarios asociados a la administración de una composición en cápsulas con la misma cantidad de adagrasib.

[00112] Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden ser variados y dependerán de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, la actividad del polimorfo específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese polimorfo, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la condición del paciente.

[00113] Las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas pueden combinarse con otros compuestos que tengan utilidades afines para tratar o prevenir el cáncer. En muchos casos, la administración de las composiciones farmacéuticas objeto de estudio junto con estos agentes alternativos aumenta la eficacia de dichos agentes. En consecuencia, en algunos casos, las presentes composiciones farmacéuticas, cuando se combinan o administran en combinación con, por *ejemplo*, agentes anticancerígenos, pueden utilizarse en dosis inferiores a las cantidades previstas cuando se utilizan solas, o inferiores a las cantidades calculadas para la terapia combinada.

[00114] Se evaluó con éxito la procesabilidad, disolución in vitro y biodisponibilidad en especies preclínicas (modelo canino) de formulaciones con una carga de fármaco superior al 50 %, con y sin manitol. Se evaluaron con éxito formulaciones con una carga de fármaco de hasta el 67 % y se observó que la cantidad de manitol afecta tanto a la procesabilidad como a

la biodisponibilidad. Se observó que la reducción del porcentaje en peso de manitol del 10 % al 5 % y al 0 % aumenta la biodisponibilidad del fármaco y mejora la procesabilidad.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1: FORMULACIONES DE ADAGRASIB

[00115] Este ejemplo ilustra una formulación de tabletas de adagrasib, que fue elaborada y sometida a pruebas de biodisponibilidad y efecto alimentario

[00116] La tableta es una tableta recubierta de liberación inmediata (LI) para administración oral. La dosis de cada tableta es de 200 mg o 300 mg, o 400 mg o 600 mg de principio activo (adagrasib). La composición cualitativa y cuantitativa por unidad de producto farmacéutico se ilustra en las Tablas 1-9. No se utilizan sobredosis en el producto.

TABLA 1

Producto farmacéutico, 200 mg (33 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica ^a	200	33,33	Sustancia activa (fármaco)
Celulosa microcristalina ^b	307	51,17	Diluyente
Manitol	60	10	Diluyente
Crospovidona	18	3	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	6	1	Deslizante
Estearato de magnesio ^c	9	1,5	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	600	100	
Recubrimiento de películas	18-30	3-5	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	618-630	103-105	

TABLA 2

Producto farmacéutico, 300-600 mg (50-67 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	300-600	50-67	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	120-360	20-45	Diluyente
Manitol	0-100	0-10	Diluyente
Crospovidona	10-45	2-5	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	3-18	0,5-2	Deslizante
Estearato de magnesio ^d	6-27	1-3	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	450-900	100	
Agente de recubrimiento de películas	10-54	2-6	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	460-954	102-106	

TABLA 3

Producto farmacéutico, 300 mg (50 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	300	50	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	192	32	Diluyente
Manitol	60	10	Diluyente
Crospovidona	30	5	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	6	1	Deslizante
Estearato de magnesio ^e	12	2	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	600	100	
Agente de recubrimiento de películas	18	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	618	103	

TABLA 4

Producto farmacéutico, 400 mg (50 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	400	50	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	256	32	Diluyente
Manitol	80	10	Diluyente
Crospovidona	40	5	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	8	1	Deslizante
Estearato de magnesio ^f	16	2	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	800	100	
Agente de recubrimiento de películas	24	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	824	103	

TABLA 5

Producto farmacéutico, 300 mg (50 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	300	50	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	222	37	Diluyente
Manitol	30	5	Diluyente
Crospovidona	30	5	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	6	1	Deslizante
Estearato de magnesio ^g	12	2	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	600	100	
Agente de recubrimiento de películas	18	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	618	103	

TABLA 6

Producto farmacéutico, 400 mg (50 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	400	50	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	296	37	Diluyente
Manitol	40	5	Diluyente
Crospovidona	40	5	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	8	1	Deslizante
Estearato de magnesio ^h	16	2	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	800	100	
Agente de recubrimiento de películas	24	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	824	103	

TABLA 7

Producto farmacéutico, 300 mg (57,14 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	300	57,14	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	190,75	36,36	Diluyente
Manitol	0	0	Diluyente
Crospovidona	15,75	3	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	10,5	2	Deslizante
Estearato de magnesio ⁱ	8	1,5	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	525	100	
Agente de recubrimiento de películas	15,75	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	540,75	103	

TABLA 8

Producto farmacéutico, 400 mg (57,14 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	400	57,14	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	254,5	36,36	Diluyente
Manitol	0	0	Diluyente
Crospovidona	21	3	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	14	2	Deslizante
Estearato de magnesio ^j	10,5	1,5	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	700	100	
Agente de recubrimiento de películas	21	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	721	103	

TABLA 9

Producto farmacéutico, 600 mg (66,67 % (p/p)), composición unitaria cualitativa y cuantitativa

Componente	Cantidad por tableta (mg)	% peso por tableta	Función
Adagrasib Sustancia farmacológica	600	66,67	Sustancia Activa (fármaco)
Celulosa microcristalina	241,47	26,83	Diluyente
Manitol	0	0	Diluyente
Crospovidona	27	3	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	18	2	Deslizante
Estearato de magnesio ^k	13,5	1,5	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	900	100	
Agente de recubrimiento de películas	27	3	Recubrimiento de película
Peso total de la tableta	927	103	

EJEMPLO 2: FARMACOCINÉTICA

[00117] Un primer objetivo del estudio era investigar la biodisponibilidad relativa (BA) y los perfiles farmacocinéticos (PK) de MRTX849 (es decir, adagrasib) en formulaciones de cápsulas y tabletas tras la administración oral de una dosis única en sujetos sanos en ayunas, evaluar el efecto de los alimentos en el perfil PK de MRTX849 en formulación de tabletas tras la administración oral de una dosis única en sujetos sanos, y evaluar los efectos secundarios.

[00118] El objetivo secundario del estudio era investigar la seguridad y tolerabilidad, incluida la incidencia de eventos adversos (efectos secundarios), de una administración oral de dosis única de las formulaciones en cápsulas y tabletas de MRTX849 en sujetos sanos en ayunas y alimentados.

[00119] Por último, los objetivos exploratorios del estudio fueron investigar los perfiles PK de los metabolitos potenciales de MRTX849 tras la administración oral de una dosis única de las formulaciones en cápsulas y tabletas de MRTX849 en sujetos sanos en ayunas y alimentados.

[00120] Metodología

[00121] Este estudio fue un ensayo de fase 1, aleatorizado, abierto, cruzado 2 x 2 en sujetos sanos y constó de 2 partes. En la parte 1, se inscribieron 38 sujetos que recibieron una dosis oral única de adagrasib 600 mg administrada en forma de cápsulas (Referencia [R]) o tabletas (Prueba [T]) en ayunas en 1 de las 2 secuencias de tratamiento aleatorizadas (RT o TR).

[00122] En la parte 2, se inscribieron 20 sujetos que recibieron una dosis de 600 mg de adagrasib en forma de tres tabletas de 200 mg de adagrasib en ayunas (R) o alimentados (una comida rica en grasas y calorías; T) en 1 de las 2 secuencias de tratamiento aleatorias (RT o TR). Los tratamientos dentro de la secuencia estuvieron separados por un período de lavado de 9 a 12 días. Se recogieron muestras de sangre seriadas de farmacocinética (PK) desde antes de la dosis hasta 168 horas después de la dosis. Se realizó un análisis no compartimental para obtener los parámetros PK primarios (C_{max} , AUC_{last} y AUC_{∞}). Los parámetros PK transformados logarítmicamente se analizaron mediante un modelo de efectos mixtos que incluía el tratamiento, el periodo y la secuencia como efectos fijos y el sujeto anidado dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Para cada parámetro PK, se construyó una estimación puntual y su intervalo de confianza (IC) del 90 % asociado para la diferencia de tratamiento entre los tratamientos T y R (es decir, tableta frente a cápsula, alimentado frente a ayuno) y

esta diferencia y su IC del 90 % se exponenciaron para obtener el cociente de la media geométrica por mínimos cuadrados (GLSM) y su IC del 90 %.

[00123] Resultados

[00124] En la parte 1, 35 sujetos proporcionaron datos PK evaluables para el análisis estadístico. La BA relativa de la formulación en tabletas fue aproximadamente del 89 % en comparación con la formulación en cápsulas. Los cocientes GLSM (IC del 90 %) para C_{max} , AUC_{last} y AUC_{∞} fueron 86,47 % (77,53 % - 96,43 %), 88,82 % (79,87 % - 98,78 %) y 88,90 % (79,98 % - 98,81 %), respectivamente.

[00125] En la parte 2, 15 sujetos proporcionaron datos PK evaluables para el análisis estadístico. Los alimentos aumentaron la C_{max} y el AUC de la formulación en tabletas en aproximadamente un 20 % y un 38 %, respectivamente. Los cocientes GLSM (IC del 90 %) para C_{max} , AUC_{last} y AUC_{∞} fueron 120,33 % (95,27 % - 151,99 %), 137,64 % (113,86 % - 166,37 %) y 137,53 % (113,85 % - 166,12 %), respectivamente. En general, el Adagrasib fue bien tolerado, siendo los trastornos gastrointestinales (GI) los más frecuentes. La frecuencia de diarrea, náuseas y vómitos fue menor en las tabletas que en las cápsulas (19,4 % frente a 35,1 %, 13,9 % frente a 32,4 % y 0 % frente a 2,7 %, respectivamente) y en las tabletas administrados en ayunas (12,5 % frente a 47,4 %, 6,3 % frente a 36,8 % y 0 % frente a 21,1 %, respectivamente).

[00126] La Tabla 10 muestra los resultados de un estudio de biodisponibilidad de una dosis única de 600 mg de adagrasib cápsulas de forma mixta (referencia) y tabletas de forma mixta (Prueba 1) en condiciones de ayuno.

Tabla 10
Análisis estadístico de los criterios de valoración farmacocinéticos primarios de MRTX849 para evaluar la biodisponibilidad relativa de una dosis única de 600 mg de MRTX849 cápsulas de forma mixta (referencia) y tabletas de forma mixta (prueba 1) en ayunas

Parámetro	Tratamiento	n	GLSM	Comparación	Razón	IC del 90 % para la razón (%).		CV intra-sujeto (%)
						inferior	Superior	
AUC_{∞} (h*ng/ml)	R	23	12927,42					
	T1	23	12315,56	T1 vs R	95,27	84,93	106,86	22,9
AUC_{last} (h*ng/ml)	R	23	12886,28					
	T1	23	12272,80	T1 vs R	95,24	84,87	106,87	23,0
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	R	23	514,13					
	T1	23	495,02	T1 vs R	96,28	86,59	107,06	21,1

AUC_{∞} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito; AUC_{last} = área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración medible; IC = intervalo de confianza; C_{max} = concentración plasmática máxima (pico) del fármaco; GLSM = media geométrica de mínimos cuadrados; $\ln$ = logaritmo natural; n = número de sujetos con observaciones válidas;

R: 600 mg MRTX849 Cápsulas de forma mixta (referencia)

T1: 600 mg MRTX849 tabletas de forma mixta (prueba intermedia 1)

Modelo: $\ln(\text{Parámetro PK}) = \text{Secuencia} + \text{Tratamiento(R y T1)} + \text{Error aleatorio}$, con Sujeto ajustado como efecto aleatorio. Método de grados de libertad = KR

Para cada modelo, se incluyeron exclusivamente los datos de los fármacos de referencia y de prueba.

La proporción (razón) y los límites de confianza correspondientes (expresados como porcentajes) se retrotransformaron a partir de la diferencia y los límites de confianza calculados en la escala logarítmica.

Sólo se incluyeron en el análisis estadístico los sujetos con parámetros PK válidos para ambos tratamientos.

[00127] La Tabla 10 muestra que la BA relativa de la formulación de tabletas de Forma Mixta fue aproximadamente un 5 % inferior en comparación con la formulación de cápsulas de Forma Mixta. Las cápsulas y las tabletas de Forma Mixta incluyen una mezcla de las formas cristalinas Forma 1 y Forma 2 de adagrasib. Se demostró la bioequivalencia de las tabletas de forma mixta frente a las cápsulas de forma mixta y de las cápsulas de forma 2 frente a las cápsulas de forma mixta, ya que el IC del 90 % para los cocientes GLSM de los parámetros PK primarios de MRTX849 (C_{max} , AUC_{last} y AUC_{∞}) se encontraban dentro de los límites de BE reglamentarios del 80,00 % al 125,00 %. La variabilidad intra-sujeto fue inferior al 25 %.

[00128] La Tabla 11 muestra los parámetros PK resumidos de adagrasib en plasma.

Tabla 11
Resumen de los parámetros farmacocinéticos de MRTX849 tras la administración de una dosis única de 600 mg de MRTX849 en cápsulas de forma mixta (referencia), tabletas de forma mixta (prueba 1) y cápsulas de forma 2 (prueba 2) en ayunas

	600 mg MRTX849 en cápsulas mixtas, en ayunas (referencia) (n = 23)	600 mg MRTX849 en tabletas mixtas, en ayunas (Prueba intermedia 1) (N = 24)	600 mg MRTX849 Cápsulas de Forma 2, en ayunas (Prueba Intermedia 2) (N = 23)
Parámetro			
AUC_{last} (h*ng/ml)	12920 (30,7) [23]	12550 (42,0) [24]	12680 (40,9) [22]
AUC_{∞} (h*ng/ml)	12960 (30,7) [23]	12590 (41,9) [24]	12730 (40,8) [22]
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	516 (28,5) [23]	502 (40,3) [24]	533 (40,5) [22]
Cl/F (l/h)	46,3 (30,7) [23]	47,7 (41,9) [24]	47,1 (40,8) [22]
$T_{m\acute{a}x}$ (H)	6,07 (6,00-12,02) [23]	6,07 (4,02-12,00) [24]	6,02 (6,00-8,02) [22]
$T_{1/2}$ (H)	16,9 (18,0) [23]	16,8 (18,8) [24]	16,7 (17,5) [22]
Vz/F (l)	1113 (33,3) [23]	1136 (39,9) [24]	1117 (44,3) [22]

AUC_{∞} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito; AUC_{last} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última concentración cuantificable (t_{last}); Cl/F = aclaramiento total aparente del fármaco en el plasma después de la administración oral; C_{max} = concentración plasmática máxima (pico) del fármaco; CV = coeficiente de variación (%); n = número de sujetos con observaciones válidas; N = número de sujetos; NC = no calculado; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; t_{max} = tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (máxima) después de la administración del fármaco; V_z/F = volumen aparente de distribución durante la fase terminal después de la administración no intravenosa; Estadísticos de la media geométrica (CV) [n] presentados; para t_{max} , mediana (mín.-máx.) [n] estadísticos presentados; para $t_{1/2}$, se presentan los estadísticos de la media aritmética (CV aritmético).

[00129] La Tabla 12 también muestra parámetros PK resumidos para adagrasib en plasma.

Tabla 12

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de MRTX849 tras la administración de una dosis única de cápsulas mixtas de 600 mg de MRTX849 (referencia) y tabletas de Forma 2 (prueba) en ayunas

Parámetro	600 mg MRTX849 en cápsulas mixtas, en ayunas (referencia)	600 mg MRTX849 en Tabletas de Forma 2, en ayunas (prueba)
AUC_{last} (h*ng/ml)	14020 (58,5) [36]	12530 (62,9) [36]
AUC_{∞} (h*ng/ml)	14070 (58,3) [36]	12590 (62,6) [36]
C_{max} (ng/ml)	556 (49,0) [36]	486 (54,6) [36]
Cl/F (l/h)	42,7 (58,3) [36]	47,7 (62,6) [36]
T_{max} (H)	7,50 (4,05-12,00) [36]	6,07 (4,03-12,00) [36]
$T_{1/2}$ (H)	17,0 (17,7) [36]	17,2 (16,9) [36]
V_z/F (l)	1030 (52,0) [36]	1166 (55,7) [36]

AUC_{∞} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito; AUC_{last} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última concentración cuantificable (t_{last}); Cl/F = aclaramiento total aparente del fármaco en el plasma después de la administración oral; C_{max} = concentración plasmática máxima (pico) del fármaco; CV = coeficiente de variación (%); n = número de sujetos con observaciones válidas; N = número de sujetos; NC = no calculado; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; t_{max} = tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (máxima) después de la administración del fármaco; V_z/F = volumen aparente de distribución durante la fase terminal después de la administración no intravenosa; Estadísticos de la media geométrica (CV) [n] presentados; para t_{max} , mediana (mín.-máx.) [n] estadísticos presentados; para $t_{1/2}$, se presentan los estadísticos de la media aritmética (CV aritmético).

[00130] La Tabla 13 presenta el análisis estadístico para la evaluación de la BA relativa de las cápsulas de forma mixta de 600 mg de MRTX849 (referencia) y las tabletas de forma 2 (prueba) en función de los parámetros PK primarios de MRTX849.

Tabla 13
Análisis estadístico de los criterios de valoración farmacocinéticos primarios de MRTX849 para evaluar la biodisponibilidad relativa de una dosis única de 600 mg de MRTX849 en cápsulas mixtas (referencia) y tabletas de forma 2 (prueba) en ayunas

Parámetro	Tratamiento	n	GLSM	Razón (%) GLSM (T vs R)	IC del 90 % para la razón (%)		CV intra sujeto (%)
					Inferior	Superior	
AUC _∞ (h*ng/ml)	R	35	14154,12	88,90	79,98	98,81	26,6
	T	35	12582,72				
AUC _{last} (h*ng/ml)	R	35	14102,37	88,82	79,87	98,78	26,7
	T	35	12526,36				
C _{máx} (ng/ml)	R	35	558,67	86,47	77,53	96,43	27,4
	T	35	483,07				

AUC_∞ = área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática desde el tiempo cero hasta el infinito; AUC_{last} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración medible; IC = intervalo de confianza; C_{máx} = concentración plasmática máxima (pico) del fármaco; GLSM = media de mínimos cuadrados geométricos; ln = logaritmo natural; n = número de sujetos con observaciones válidas;

R: 600 mg MRTX849 cápsulas de forma mixta (referencia)

T: 600 mg MRTX849 tabletas de Forma 2 (prueba)

Modelo: ln(Parámetro PK) = Secuencia + Período + Tratamiento + Error aleatorio, con Sujeto ajustado como un efecto aleatorio. Método de los grados de libertad = KR

La razón y los límites de confianza correspondientes (expresados como porcentajes) se transformaron a partir de los límites de diferencia y confianza calculados en la escala logarítmica.

[00131] Los resultados mostraron que la BA relativa de las tabletas de la Forma 2 era aproximadamente del 89 % en comparación con las cápsulas de la Forma Mixta, basándose en las AUC (Tabla 11). Sin embargo, no se cumplió el BE entre las tabletas de la Forma 2 y las cápsulas de Forma Mixta, ya que los IC del 90 % para los cocientes GLSM para C_{máx}, AUC_{last} y AUC_∞ no estaban contenidos dentro de los límites de BE reglamentarios de 80,00 % a 125,00 %. Mientras que el límite superior del IC del 90 % para los parámetros PK primarios estaba dentro del límite de BE del 125,00 %, el límite inferior del IC del 90 % para C_{máx}, AUC_{last} y AUC_∞ (77,53 %, 79,87 % y 79,98 %, respectivamente) estaba ligeramente por debajo del límite de BE del 80,00 %.

[00132] Como parte del estudio se investigó el efecto de los alimentos.

[00133] Los sujetos elegibles fueron asignados aleatoriamente a 1 de 2 secuencias de tratamiento. Para los periodos 1 y 2, los sujetos elegibles ingresaron en la unidad de investigación clínica (UIC) el día -1 y permanecieron en la UIC hasta el alta el día 8. Se les administró una dosis única de 600 mg de MRTX849 (tabletas de forma 2) en ayunas o con un alto contenido en grasas. Se administró una dosis única de 600 mg de MRTX849 (tabletas de forma 2) en ayunas o con un desayuno rico en grasas y calorías el día 1 de cada uno de los periodos 1 y 2. La dosis de MRTX849 se administró en ayunas. La dosis de MRTX849 se determinó basándose en los resultados preliminares de la Parte 1. Cada período incluyó extracciones de sangre seriadas obtenidas desde antes de la dosis hasta 168 horas después de la dosis para el análisis de las concentraciones plasmáticas de MRTX849 (y metabolitos, en su caso). Se requirió un periodo de lavado de 9 a 12 días después de la administración de la dosis en el Periodo 1. Se programó una llamada telefónica de seguimiento entre 2 y 5 días, ambos inclusive, después del alta del Período 2.

[00134] Los resultados mostraron que la comida rica en grasas y calorías aumentó la C_{max} y el AUC de las tabletas de Forma 2 de MRTX849 en aproximadamente un 20 % y un 38 %, respectivamente (Tabla 14). Se están caracterizando los perfiles de eficacia y seguridad de MRTX849 en pacientes utilizando cápsulas de Forma Mixta en condiciones de ayuno. Teniendo en cuenta la BA relativa de las tabletas de la Forma 2 en comparación con las cápsulas de Forma Mixta, se espera que las tabletas de la Forma 2 en condiciones de alimentación den lugar a una $C_{máx}$ aproximadamente un 4 % mayor y a un AUC un 22 % mayor en comparación con las cápsulas de Forma Mixta en condiciones de ayuno. Además, las tabletas de la Forma 2 en condiciones de alimentación mostraron una menor variabilidad entre sujetos que en condiciones de ayuno, lo que puede dar lugar a una menor variabilidad en la respuesta clínica de los pacientes. Por lo tanto, el efecto de la alimentación en tableta de Forma 2 de MRTX849 no se considera clínicamente significativo.

Tabla 14

Análisis estadístico de los criterios de valoración farmacocinéticos primarios de MRTX849 para evaluar el efecto de los alimentos en una dosis única de 600 mg de MRTX849 en tableta de forma 2

Parámetro	Tratamiento	n	GLSM	Razón (%) GLSM (T : R)	IC del 90% para la razón (%)		CV dentro del sujeto (%)
					Inferior	Superior	
AUC _∞ (h*ng/ml)	R	15	14113,65				
	T	15	19409,83	137,53	113,85	166,12	29,8
AUC _{last} (h*ng/ml)	R	15	14055,46				
	T	15	19345,25	137,64	113,86	166,37	29,9
C _{máx} (ng/ml)	R	15	527,43				
	T	15	634,67	120,33	95,27	151,99	37,2

AUC_∞ = área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática desde el tiempo cero hasta el infinito; AUC_{last} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración medible; IC = intervalo de confianza; C_{máx} = concentración plasmática máxima (pico) del fármaco; GLSM = media de mínimos cuadrados geométricos; ln = logaritmo natural; n = número de sujetos con observaciones válidas;

R: 600 mg MRTX849 tabletas de forma 2, condición en ayunas (referencia)

T: 600 mg MRTX849 tabletas de forma 2, estado de alimentación (prueba)

Modelo: ln(Parámetro PK) = Secuencia + Período + Tratamiento + Error aleatorio, con Sujeto ajustado como un efecto aleatorio

La razón y los límites de confianza correspondientes (expresados como porcentajes) se transformaron a partir de los límites de diferencia y confianza calculados en la escala logarítmica.

Solo se incluyen en el análisis los sujetos con datos de ambos tratamientos (en ayunas y alimentados).

Efectos secundarios

[00135] La frecuencia de los trastornos gastrointestinales, en particular diarrea, náuseas y vómitos, pareció ser menor durante la toma de tabletas en comparación con la toma de cápsulas. Asimismo, la frecuencia de trastornos gastrointestinales, en particular diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos, pareció ser menor cuando las tabletas se tomaron con alimentos en comparación con condiciones de ayuno.

[00136] En la Tabla 15 se muestra un resumen de los efectos secundarios.

Tabla 15

Resumen de eventos adversos emergentes del tratamiento por clase de órgano del sistema y término preferido

Clase de órgano del sistema Término preferido	Parte 1			Parte 2		Parte 3		General (N = 82) nS (%)
	Cápsulas MF (R) (N = 23) nS (%)	Tabletas MF (T1) (N = 24) nS (%)	Cápsulas F2 (T2) (N = 23) nS (%)	Cápsulas MF (R) (N = 37) nS (%)	Tabletas F2 (T) (N = 36) nS (%)	Tabletas F2 (ayunas; R) (N = 19) nS (%)	Tabletas F2 (Alimentado; T) (N = 16) nS (%)	
General	11 (47,8%)	9 (37,5%)	15 (65,2%)	21 (56,8%)	8 (22,2%)	10 (52,6%)	4 (25,0%)	53 (64,6%)
Trastornos gastrointestinales	11 (47,8%)	8 (33,3%)	12 (52,2%)	20 (54,1%)	8 (22,2%)	10 (52,6%)	3 (18,8%)	48 (58,5%)
Diarrea	10 (43,5%)	7 (29,2%)	5 (21,7%)	13 (35,1%)	7 (19,4%)	9 (47,4%)	2 (12,5%)	37 (45,1%)
Náuseas	6 (26,1%)	4 (16,7%)	9 (39,1%)	12 (32,4%)	5 (13,9%)	7 (36,8%)	1 (6,3%)	34 (41,5%)
Dolor abdominal	1 (4,3%)	1 (4,2%)	2 (8,7%)	2 (5,4%)	2 (5,6%)	1 (5,3%)	---	8 (9,8%)
Vómito	---	---	1 (4,3%)	1 (2,7%)	---	4 (21,1%)	---	6 (7,3%)
Molestias abdominales	---	---	---	2 (5,4%)	1 (2,8%)	---	---	3 (3,7%)
Dolor abdominal inferior	---	---	---	---	---	1 (5,3%)	---	1 (1,2%)
Xerostomía	---	---	1 (4,3%)	---	---	---	---	1 (1,2%)
Eructos	---	---	---	1 (2,7%)	---	---	---	1 (1,2%)
Regurgitación	1 (4,3%)	---	---	---	---	---	---	1 (1,2%)
Arcadas	1 (4,3%)	---	---	---	---	---	---	1 (1,2%)
Hipersecreción salival	---	---	---	1 (2,7%)	---	---	---	1 (1,2%)
Trastornos del sistema nervioso	6 (26,1%)	2 (8,3%)	3 (13,0%)	1 (2,7%)	---	3 (15,8%)	---	11 (13,4%)
Jaqueca	4 (17,4%)	1 (4,2%)	2 (8,7%)	1 (2,7%)	---	1 (5,3%)	---	7 (8,5%)
Mareos	1 (4,3%)	---	1 (4,3%)	---	---	2 (10,5%)	---	3 (3,7%)
Presincope	2 (8,7%)	---	---	---	---	---	---	2 (2,4%)
Parestesia	---	1 (4,2%)	---	---	---	---	---	1 (1,2%)
Parosmia	---	---	1 (4,3%)	---	---	---	---	1 (1,2%)

F2 = Forma 2; MF = forma mixta; nS = número de sujetos con un evento adverso; N = número de sujetos; % = porcentaje de sujetos con observaciones válidas (nS/N×100)

Los eventos adversos se codificaron utilizando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) versión 23.0

Un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) se definió como un evento adverso que comenzó durante o después de la dosificación, o que comenzó antes de la administración y aumentó en gravedad después de la dosis.

EJEMPLO 3: PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS

[00137] Este ejemplo ilustra un proceso de fabricación ejemplar de una tableta de adagrasib.

[00138] La figura 1 describe un diagrama de flujo del proceso de fabricación que puede utilizarse para preparar formulaciones sólidas de la invención.

[00139] La descripción del proceso de fabricación es la siguiente.

[00140] Pre-mezcla (Paso 1)

1. Cargar la porción de celulosa microcristalina y la porción de dióxido de silicio coloidal en la mezcladora y mezclar los componentes.

[00141] Pre-mezcla (Paso 2)

2. Cargar la sustancia farmacológica adagrasib, la porción de celulosa microcristalina y el manitol en la misma mezcladora y mezclar los componentes.

[00142] Desagregar

3. Desagregar los componentes utilizando un molino de criba cónica.

[00143] Mezcla intragranular

4. Cargar una porción de crospovidona y una porción de dióxido de silicio coloidal (0,5 % p/p) en la misma batidora y mezclar los componentes.

[00144] Lubricación intragranular

5. Cargar una porción de estearato de magnesio en la misma mezcladora y mezclar los componentes

[00145] Granulación en seco (compactación con rodillo)

6. Cargar los componentes del paso 9 en un compactador de rodillos conectado a un molino oscilante y granular la mezcla

[00146] Mezcla extragranular

7. Cargar una porción de celulosa microcristalina, una porción de crospovidona y una porción de dióxido de silicio coloidal en el mezclador que contiene la mezcla granulada y mezclar los componentes.

[00147] Lubricación extragranular

8. Cargar una porción de estearato de magnesio en la mezcladora y mezclar los componentes.

[00148] Compresión

9. Cargar la mezcla final lubricada en una prensa rotativa de tabletas y comprimir la mezcla en núcleos de tableta
10. Realizar el desempolvado y la detección de metales de los productos de núcleo de tabletas.

[00149] Controles durante el proceso:

El aspecto, el peso y la dureza de la tableta se supervisan y controlan durante la fase de compresión.

[00150] Recubrimiento

11. Preparar una suspensión acuosa de agente de recubrimiento de película y agua purificada utilizando un mezclador y un recipiente del tamaño adecuado.
12. Cargar los núcleos de las tabletas en un recubridor de bandeja perforada y recubrir la tableta pulverizando la suspensión del paso anterior hasta un 3-4 % de aumento de peso

[00151] Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta especificación se incorporan aquí por referencia como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente que se incorpora por referencia. Aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de la comprensión, será fácilmente evidente para aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica de acuerdo con las enseñanzas de la especificación que ciertos cambios y modificaciones se pueden hacer a la misma sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica sólida, que comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 30-67 % por ciento de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 20-55 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 0-10 % de la composición;
- (4) crospovidona, que constituye entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 5 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye hasta aproximadamente el 0,5-2 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1-3 % de la composición.

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.

3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica sólida comprende, además, un recubrimiento de película.

4. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que

- (1) el adagrasib constituye aproximadamente el 33,3 % de la composición;
- (2) la celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 51,2 % de la composición;
- (3) el manitol constituye aproximadamente el 10 % de la composición;
- (4) la crospovidona constituye aproximadamente el 3 % de la composición;
- (5) el dióxido de silicio coloidal constituye aproximadamente el 1 % de la composición; y
- (6) el estearato de magnesio constituye aproximadamente el 1,5 % de la composición.

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

5. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.

6. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica sólida comprende, además, un recubrimiento de película.

7. Una composición farmacéutica sólida oral en forma de tableta que comprende:

- (1) adagrasib que constituye aproximadamente el 33,3 % de la composición;
- (2) celulosa microcristalina que constituye aproximadamente el 51,2 % de la composición;
- (3) manitol que constituye aproximadamente el 10,0 % de la composición;
- (4) crospovidona que constituye aproximadamente el 3,0 % de la composición;
- (5) dióxido de silicio coloidal que constituye aproximadamente el 1,0 % de la composición; y
- (6) estearato de magnesio que constituye aproximadamente el 1,5 % de la composición, donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100,0 %, y en la que la composición farmacéutica sólida comprende, además, un recubrimiento de película.

8. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que

- (1) el adagrasib constituye aproximadamente el 57,1 % por ciento de la composición;
- (2) la celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 36,4 % de la composición;
- (3) el manitol constituye aproximadamente el 0 % de la composición;
- (4) la crospovidona constituye aproximadamente el 3 % de la composición;
- (5) el dióxido de silicio coloidal constituye aproximadamente el 2 % de la composición; y
- (6) el estearato de magnesio constituye aproximadamente el 1,5 % de la composición.

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

9. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 8, en la que la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.

10. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que

- (1) el adagrasib constituye aproximadamente el 50 % de la composición;
- (2) la celulosa microcristalina constituye aproximadamente el 37 % de la composición;
- (3) el manitol constituye aproximadamente el 5 % de la composición;
- (4) la crospovidona constituye aproximadamente el 5 % de la composición;
- (5) el dióxido de silicio coloidal constituye aproximadamente el 1 % de la composición; y
- (6) el estearato de magnesio constituye aproximadamente el 2 % de la composición.

donde todos los porcentajes son porcentajes en peso y donde el peso total es 100 %.

11. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 10, en la que la composición farmacéutica sólida se presenta en forma de tableta.
12. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la composición farmacéutica sólida, tras su administración al sujeto, es capaz de proporcionar un $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación.
13. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la composición farmacéutica sólida, tras la administración al sujeto, es capaz de proporcionar $AUC_{0 \rightarrow last}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación.
14. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la composición farmacéutica sólida, tras su administración al sujeto, es capaz de proporcionar C_{max} para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 480 ng/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 630 ng/ml en condiciones de alimentación.
15. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que la composición farmacéutica sólida, tras su administración al sujeto, es capaz de proporcionar: a) $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación; b) $AUC_{0 \rightarrow last}$ para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 12000 ng*hr/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 19000 ng*hr/ml en condiciones de alimentación; y c) C_{max} para adagrasib de al menos, o aproximadamente, 480 ng/ml en condiciones de ayuno y/o de al menos, o aproximadamente, 630 ng/ml en condiciones de alimentación.
16. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que el adagrasib está presente como una sal del mismo.

17. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la composición farmacéutica sólida comprende al menos un compuesto anticancerígeno adicional además del adagrasib.
18. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que la composición farmacéutica sólida se proporciona como una forma farmacéutica unitaria.
19. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 200 mg.
20. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 300 mg.
21. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 400 mg.
22. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la cantidad de adagrasib en la composición farmacéutica sólida es de al menos, o aproximadamente, 600 mg.
23. Una composición farmacéutica sólida que comprende adagrasib preparada mediante un procedimiento que comprende los pasos de:
- (a) premezcla, en la que se mezclan un diluyente, un deslizante y adagrasib;
 - (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
 - (c) mezclar los componentes del paso b) con un desintegrante y un deslizante;
 - (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso c);
 - (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
 - (f) Mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);

- (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
- (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- (i) realizar el recubrimiento con película cargando los núcleos de tableta del paso (h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película.

24. Un método de fabricación de la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que dicha composición farmacéutica se fabrica mediante granulación en seco.

25. El método de la reivindicación 24, que comprende los pasos de
- (a) premezcla, en la que se mezclan un diluyente, un deslizante y adagrasib;
 - (b) desagregar los componentes del paso (a) utilizando un molino de cribado;
 - (c) mezclar los componentes del paso (b) con un desintegrante y un deslizante;
 - (d) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (c);
 - (e) realizar una granulación en seco de los componentes del paso (d) utilizando un compactador de rodillos, produciendo una mezcla granulada;
 - (f) Mezclar un diluyente, un desintegrante y un deslizante con la mezcla granulada del paso (e);
 - (g) lubricar añadiendo un lubricante a los componentes del paso (f) para producir una mezcla lubricada;
 - (h) realizar la compresión cargando la mezcla lubricada del paso (g) en una prensa rotativa de tabletas y comprimiendo la mezcla lubricada en núcleos de tableta; y
- realizar el recubrimiento con película cargando los núcleos de tableta del paso (h) en un recubridor de bandeja y añadiendo un agente de recubrimiento de película.

26. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-23.

27. El método de la reivindicación 26, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es de al menos, o aproximadamente, 600 mg de adagrasib.

28. El método de la reivindicación 26, en el que el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C.
29. El método de la reivindicación 26, en el que el cáncer es de pulmón.
30. El método de la reivindicación 26, en el que un efecto secundario de náuseas en el sujeto es menor que un efecto secundario de náuseas asociado con la administración de una composición en cápsulas de la misma cantidad de adagrasib.
31. El método de la reivindicación 26, en el que un efecto secundario de vómito en el sujeto es menor que un efecto secundario de vómito asociado con la administración de una composición en cápsulas de la misma cantidad de adagrasib.
32. El método de la reivindicación 26, en el que un efecto secundario de diarrea en el sujeto es menor que un efecto secundario de diarrea asociado con la administración de una composición en cápsulas de la misma cantidad de adagrasib.
33. El método de la reivindicación 26, en el que un efecto secundario de náuseas en el sujeto se produce en menos del 17 % de la población total de sujetos.
34. El método de la reivindicación 26, en el que un efecto secundario de vómitos en el sujeto se produce en menos del 5 % de la población total de sujetos.
35. El método de la reivindicación 26, en el que un efecto secundario de diarrea en el sujeto se produce en menos del 20 % de la población total de sujetos.
36. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, método que comprende (a) determinar que el cáncer está asociado con una mutación KRas G12C; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-23.

RESUMEN

Composiciones farmacéuticas en forma sólida que comprenden adagrasib, adecuadas para dosificación oral para el tratamiento de sujetos con cáncer; así como métodos de fabricación de las composiciones, y métodos de tratamiento del cáncer.

Figura 1