

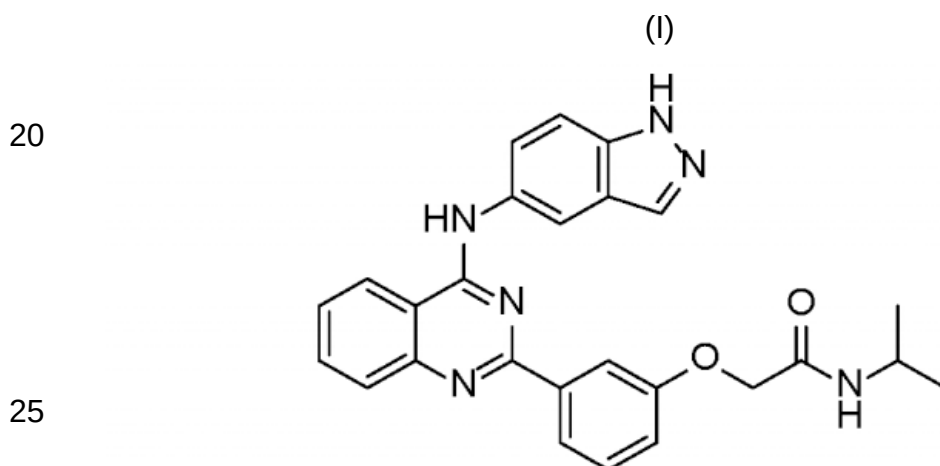
DISPERSIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE 2-[3-[4-(1*H*-INDAZOL-5-ILAMINO)QUINAZOLIN-2-IL]FENOXI]-*N*-PROPAN-2-ILACETAMIDA AMORFA

CAMPO TÉCNICO

5 La presente divulgación se refiere a una dispersión sólida que comprende 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-2-quinazolinil]fenoxi}-*N*-(propan-2-il)acetamida (también conocida como belumosudil y KD025). La presente divulgación se refiere además a métodos de preparación de una dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo, a composiciones farmacéuticas que
10 comprenden una o más de dichas dispersiones sólidas y a métodos de uso de las composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades y afecciones reguladas por la cinasa de superhélice asociada a Rho (ROCK, por sus siglas en inglés), como se describe en el presente documento.

ANTECEDENTES

15 Belumosudil, conodico químicamente como 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-2-quinazolinil]fenoxi}-*N*-(propan-2-il)acetamida, se representa mediante la siguiente Fórmula I:



2(3-(4-((1*H*-indazol-5-il)amino)quinazolin-2-il)fenoxi-*N*-isopropilacetamida

(I)

30 Belumosudil (también conocido como KD025) es un inhibidor de la cinasa de superhélice asociada a Rho (ROCK). Belumosudil se une a ROCK1 y ROCK2 e inhibe la actividad serina/treonina··cinasa de estas y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones regulados por

ROCK, incluidos trastornos fibróticos y autoinmunitarios, enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) aguda y crónica, fibrosis pulmonar idiopática y psoriasis de moderada a grave, entre otras indicaciones. La sal de tipo mesilato de belumosudil se comercializa actualmente en los Estados Unidos y otros

5 países con el nombre comercial REZUROCK® (Kadmon Corp./Sanofi), para el tratamiento de pacientes con EICH crónica (EICHc), en algunos casos después del fracaso de al menos dos líneas previas de terapia sistémica.

En la Patente de EE. UU. 8 357 693 (la patente '693), específicamente, en el Ejemplo 82 de esta, se divulga un proceso para preparar belumosudil. El

10 proceso divulgado en la patente '693 proporciona belumosudil como un producto crudo que se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Belumosudil y los procesos para preparar el compuesto también se describen en la Patente de EE. UU. N.º 9 815 820, la Patente de EE. UU. N.º 10 183 931 y la Patente de EE. UU. N.º 10 696 660.

15 Sin embargo, el belumosudil es un compuesto poco básico que es prácticamente insoluble en agua. Los métodos actuales de administración de belumosudil conllevan formular la sal de tipo mesilato de belumosudil en cápsulas y comprimidos farmacéuticamente aceptables para la administración oral. Dada la baja solubilidad en agua de belumosudil, el compuesto tiende a

20 precipitar cuando se hace la transición del entorno gástrico ácido del estómago y la vía digestiva inicial al pH más neutro del entorno intestinal. Por lo tanto, la baja solubilidad de belumosudil puede afectar a la forma y el momento de su bioabsorción y propiedades farmacocinéticas. Además, la baja solubilidad de belumosudil puede limitar el uso de excipientes tradicionales y métodos de

25 granulación húmeda.

La baja solubilidad y las variables propiedades farmacocinéticas de belumosudil presentan problemas para el desarrollo de formulaciones alternativas. Para ilustrar, las formulaciones de belumosudil que tengan una mejor solubilidad ofrecerían más flexibilidad y opciones más amplias en el

30 desarrollo de diferentes esquemas posológicos, formulaciones y modos para suministrar el compuesto a un sujeto.

Por lo tanto, se siguen necesitando formulaciones que comprendan belumosudil que puedan abordar estos problemas.

SUMARIO

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una dispersión sólida
5 que comprende una forma amorfa de belumosudil. En algunas realizaciones, una forma amorfa de belumosudil se dispone en una dispersión sólida que comprende un material portador matricial. El uso de belumosudil amorfo en la dispersión sólida mejora su solubilidad y mejora su biorrendimiento para proporcionar métodos ampliados para formular y suministrar el fármaco.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una dispersión sólida amorfa que comprende belumosudil, opcionalmente preparado utilizando una técnica de secado por aspersión.

En algunas realizaciones, se proporciona una forma amorfa de belumosudil como una dispersión sólida amorfa de belumosudil formulada con
15 al menos un polímero, opcionalmente, por ejemplo, con un polímero farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso para preparar una dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo. Se pueden utilizar métodos de evaporación de disolventes, tales como secado por
20 aspersión, para preparar la dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo. Se puede preparar una dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo disolviendo belumosudil en un disolvente adecuado; añadiendo uno o más materiales matriciales portadores; y eliminando el disolvente mediante secado por aspersión, para proporcionar de este modo la dispersión sólida que
25 comprende belumosudil amorfo en el material matricial portador.

La dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo se puede utilizar en la preparación de formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de la forma amorfa de belumosudil que son útiles para
30 tratar enfermedades, trastornos y afecciones regulados por ROCK tal como se describe adicionalmente en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido (MEB) de las dispersiones sólidas del Ejemplo 1 (específicamente, los N.^{os} 1.1, 1.2 y 1.3 en la Tabla 5) capturadas con un aumento de 1500x y 5000x.

5 La Figura 2 muestra los resultados de DRXP para las seis formulaciones secadas por aspersión preparadas como en el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra datos de disolución en dos etapas para las seis formulaciones de belumosudil secadas por aspersión del Ejemplo 1 en comparación con la forma de sal de tipo mesilato cristalina de belumosudil.

10 La Figura 4 es una vista ampliada de una porción de los datos de la Figura 3.

La Figura 5 muestra los resultados de DRXP para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3.

15 La Figura 6 muestra imágenes de MEB para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3 (Formulaciones F1, F2 y F3), capturadas con un aumento de 1500x y 5000x.

La Figura 7 muestra datos de tamaño de partícula para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3 (Formulaciones F1, F2 y F3).

20 La Figura 8 muestra la evaluación por calorimetría diferencial de barrido modulada (CDBm) de T_g para una determinación homogénea después de un ciclo de enfriamiento (contornos superiores) y un ciclo de calentamiento (contornos inferiores) para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3 (Formulaciones F1, F2 y F3).

25 La Figura 9 muestra datos de disolución con concentración cercana a la saturación (*non-sink dissolution*) para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3 (Formulaciones F1, F2 y F3), en comparación con la forma de sal de tipo mesilato de belumosudil cristalina.

30 La Figura 10 muestra datos de ensayo e impurezas para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3 (Formulaciones F1, F2 y F3), en comparación con la forma de sal de tipo mesilato de belumosudil cristalina y diluyente como se describe en el Ejemplo 4.

Las Figuras 11A-11C muestran difractogramas de DRXP para las tres dispersiones sólidas del Ejemplo 3 después de un estudio de estabilidad de 8 semanas, como se describe en el Ejemplo 5 (Figura 11A: F1 [20:80 KD025:PPPEG]; Figura 11B:F2 [20:80 KD025:PVPVA]; y Figura 11C: F3 [40:60 KD025: PPPEG]).

La Figura 12 muestra las imágenes de microscopía de luz polarizada de las dispersiones sólidas del Ejemplo 3 (F1, F2 y F3), en suspensiones de Methocel A4M (ac.) al 0.5% p con 25 mgA/mL (amplificación 5X).

La Figura 13 muestra la concentración plasmática *in vivo* (ng/mL) del perfil de belumosudil frente al tiempo después de la administración de belumosudil como se describe en el Ejemplo 6 para: (a) la formulación del comprimido - en ayunas; (b) F2 (20:80 KD025:PVPVA) - en ayunas; (c) formulación del comprimido -posprandial; y (d) F2 (20:80 KD025:PVPVA) - posprandial.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación proporciona una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de belumosudil que mejora la solubilidad y mejora el biorrendimiento del compuesto. La dosis y absorción fiables del belumosudil son importantes para garantizar una exposición sistémica constante. Por lo tanto, el desarrollo de un sistema de suministro de fármacos reproducible y la caracterización de su perfil de disolución asociado proporcionan ventajas para garantizar una dosis constante y eficaz de belumosudil

Se pueden utilizar métodos de evaporación de disolvente, tales como secado por aspersión, para preparar una dispersión sólida que comprenda belumosudil amorfo. Esta técnica comprende disolver o suspender belumosudil en un portador matricial polimérico y después pulverizar la corriente de mezcla. El secado por aspersión elimina el disolvente y da como resultado una dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo dispersado en un portador matricial polimérico.

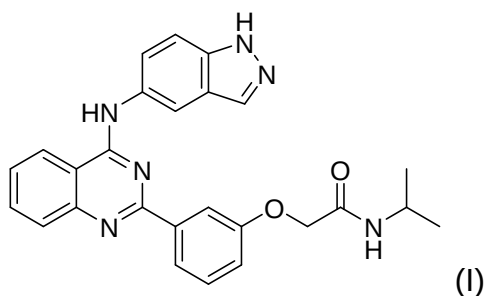
Aplicando la técnica de secado por aspersión, el belumosudil se transforma en un estado amorfo dispersado en un portador matricial polimérico.

El belumosudil amorfo preparado mediante los métodos divulgados en el presente documento proporciona un aumento de la disolución mediante la reducción del tamaño de partícula y la eliminación de la red cristalina. La ausencia de cristalinidad da como resultado que no haya que superar la energía de la red cristalina para que el belumosudil se disuelva. El material portador puede ayudar adicionalmente en la disolución al mejorar las características de humectación, solubilidad y estabilidad del belumosudil en soluciones de supersaturación. La dispersión sólida secada por aspersion que comprende belumosudil amorfo proporciona buenas propiedades fisicoquímicas, tales como el tamaño de partícula controlado y la capacidad de flujo, que son útiles para el procesamiento posterior, tal como la compresión de comprimidos.

Además, la composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo demuestra un aumento en la velocidad de disolución en comparación con las composiciones que comprenden formas cristalinas de belumosudil; en algunas realizaciones, se obtiene un aumento significativo de la velocidad de disolución con la dispersión sólida del presente documento. La solubilidad mejorada de la dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo proporciona ventajas y una mayor flexibilidad en el desarrollo de formulaciones y la administración de fármacos.

Definiciones

El término belumosudil (o KD025), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a 2-{3-[4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-2-quinazolinil]fenoxy}-*N*-(propan-2-il)acetamida, representada por la Fórmula I a continuación:



En algunas realizaciones, el belumosudil amorfo está en forma de base libre.

Cuando se utiliza en el presente documento el término "belumosudil", debe entenderse que, salvo que el contexto indique claramente lo contrario, el término puede incluir el compuesto belumosudil en cualquier forma, así como las sales farmacéuticamente aceptables de este. El término "belumosudil" se
5 refiere tanto al compuesto belumosudil (por ejemplo, en forma de base libre, forma amorfa o forma cristalina), a sales farmacéuticamente aceptables de belumosudil, por ejemplo, la forma de sal de tipo mesilato tal como se utiliza en REZUROCK™ y a cualquier forma de belumosudil que pueda utilizarse en una formulación o composición farmacéutica para administrar el compuesto a un
10 paciente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos atóxicas de belumosudil. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de belumosudil del presente documento es la sal de tipo mesilato.

15 "Aproximadamente", tal como se utiliza en el presente documento, incluye la cantidad exacta modificada por el término, aproximadamente, así como una cantidad que se esperaría que estuviera dentro del error experimental, tal como por ejemplo, dentro de un 15%, 10% o 5%. Por ejemplo, "aproximadamente 5 mg" significa "5 mg" y también un intervalo de mg que
20 está dentro del error experimental, p. ej., más o menos un 15%, 10% o 5% de 5 mg. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" puede utilizarse para modificar un intervalo y también un valor particular.

El acrónimo PAF se refiere a "principio farmacéutico activo" que, como
25 se utiliza en el presente documento, es sinónimo de la definición de belumosudil (o KD025) y sales farmacéuticamente aceptables de este, opcionalmente, la sal de tipo mesilato de belumosudil.

"Administrar" o "administrado a", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere al acto de prescribir medicamento(s) que contienen el
30 PAF para que el sujeto lo(s) tome durante el tratamiento, el acto de dispensar el (los) medicamento(s) al sujeto, y/o el acto de recibir o ingerir físicamente el (los) medicamento(s). Así pues, el PAF (belumosudil), puede ser "administrado"

por un médico u otro profesional sanitario que recete medicamento(s); y/o por un farmacéutico que rellene dichas recetas y/o dispense el (los) medicamento(s) al sujeto; y/o por el paciente o sujeto que ingiera el medicamento y/o su pareja o cuidador que proporciona el medicamento a un sujeto.

La expresión "dispersión sólida", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema en el que el PAF se difunde a través de un portador sólido, en algunas realizaciones, un portador matricial sólido. En algunas realizaciones, el portador comprende una molécula pequeña y/o polímero o copolímero, opcionalmente, un polímero. Por lo tanto, una dispersión sólida incluirá al menos dos componentes en donde un componente es el PAF y el(los) otro(s) componente(s) es(son) un portador. Opcionalmente, pueden incluirse aditivos adicionales (p. ej., tensioactivos). Opcionalmente, en la dispersión sólida, el API se dispersa de manera homogénea o uniforme en toda la matriz portadora.

La expresión "dispersión sólida amorfa", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema amorfo monofásico donde el PAF se dispersa molecularmente, o se disuelve, en la matriz portadora, opcionalmente, una matriz polimérica.

En algunas realizaciones del presente documento, la relación de belumosudil con respecto al material(es) matricial(es) portador(es) en la dispersión sólida puede ser de aproximadamente 10:90 a 90:10 en peso; o de aproximadamente 20:80 a 80:20 en peso; o de aproximadamente 25:75 a 75:25 en peso; o de 40:60 a 60:40 en peso.

A menos que se especifique lo contrario, el término "amorfo" o la expresión "forma amorfa" significa que la sustancia o componente no es sustancialmente cristalino y es una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece sustancialmente de orden cristalino de largo alcance, según se determina mediante los datos de DRXP. Un estado sustancialmente amorfo incluye al menos aproximadamente un 50% en peso, opcionalmente al menos aproximadamente un 60% en peso, opcionalmente al menos aproximadamente un 70% en peso, opcionalmente al menos aproximadamente

un 80% en peso, opcionalmente al menos aproximadamente un 90% en peso, opcionalmente al menos un 95% en peso u opcionalmente al menos un 99% en peso del PAF en una forma amorfa, en comparación con otras formas de la sustancia o componente.

5 En algunas realizaciones, el belumosudil amorfo es una forma en estado sólido de belumosudil que es sustancialmente amorfa; en algunas realizaciones, en una forma que incluye al menos aproximadamente un 95% del belumosudil en una forma amorfa; en algunas realizaciones, al menos un 98% del belumosudil en una forma amorfa. Si el belumosudil está en una forma
10 amorfa se puede caracterizar, por ejemplo, mediante técnicas de DRXP como se describe en el presente documento, o como los expertos en la técnica conocen de otro modo

 "Matriz portadora" o "materiales matriciales portadores", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a componentes que estabilizan,
15 suspenden y/o transportan la forma amorfa de belumosudil cuando se encuentran en estado sólido. Opcionalmente, los materiales matriciales portadores son materiales poliméricos amorfos. La selección de polímeros para la dispersión sólida puede desempeñar una función importante en los atributos globales del producto final. Los polímeros para su uso como material matricial
20 portadora pueden incluir derivados de povidona, tales como polivinilpirrolidona (PVP) y copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVPVA) (tales como los comercializados con el nombre comercial Kollidon VA 64®), derivados de polimetacrilatos (tales como la serie Eudragit®), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PPPEG) (tales como
25 los comercializados en la actualidad con el nombre comercial Soluplus®), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Los materiales matriciales portadores opcionales en el presente documento son PVPVA y PPPEG.

 La expresión "cantidad eficaz" en relación con una forma amorfa de
30 belumosudil se refiere a una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas de esta, como se divulga en el presente documento. La cantidad eficaz de una forma amorfa de belumosudil, por

ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que proporcione el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente de 0.5 a 15 mg/kg de peso corporal de un sujeto, de manera opcional aproximadamente de 1 a 5 mg/kg de peso corporal de un sujeto, de manera opcional

- 5 aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal de un paciente en dosis unitaria para administración oral. Por ejemplo, la dosis de belumosudil puede ser la dosis terapéutica actual de 200 mg administrada a diario, o como alternativa, una dosis en el intervalo desde 10 mg hasta 1000 mg, opcionalmente, para pacientes adultos, en el intervalo de 100 mg a 400 mg; opcionalmente, en el
10 intervalo de 100 mg a 200 mg.

- Además, opcionalmente para pacientes pediátricos, una dosis de belumosudil puede estar en el intervalo de 10 mg a 200 mg. La dosis de belumosudil puede ajustarse dependiendo del peso corporal del paciente. Por ejemplo, para un paciente pediátrico que tiene un peso corporal en el intervalo
15 de aproximadamente 6 kg a menos de 20 kg, la dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 a 50 mg administrados una vez al día; en otra realización, para un paciente pediátrico que tiene un peso corporal en el intervalo de aproximadamente 10 kg a menos de 20 kg, una dosis puede ser de aproximadamente 50 mg administrados una vez al día; para un paciente
20 pediátrico que tiene un peso corporal en el intervalo de aproximadamente 20 kg a menos de 40 kg, la dosis puede ser de aproximadamente 100 mg una vez al día; y para pacientes pediátricos que tienen un peso corporal igual o superior a 40 kg, la dosis puede ser de 200 mg una vez al día.

- Como será evidente para los expertos en la técnica, cabe esperar que la
25 cantidad eficaz de una forma amorfa de belumosudil divulgada en el presente documento puede variar dependiendo de la gravedad de la indicación que se esté tratando, la vía de administración y/u otros fármacos administrados al sujeto considerando las interacciones fármaco-fármaco, por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o inductores de CYP3A.

- 30 La expresión "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno sólido, diluyente, excipiente,

auxiliar de fabricación (p. ej., lubricante, talco, magnesio, estearato de calcio o zinc o ácido esteárico). Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con la formulación, y mantenga la estabilidad de los otros ingredientes de esta, (p. ej., incluido el PAF, de manera que no permita una
5 cristalización lenta con el tiempo), y no sea perjudicial para el paciente.

Un "disolvente adecuado" tal como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, tal como se utiliza para disolver belumosudil en un sistema disolvente con material matricial portador, se refiere a un disolvente o mezcla de uno o más disolventes, que es compatible con belumosudil y el(los)
10 material(es) matricial(es) portador(es) y capaz de disolver suficientemente belumosudil y el uno o más materiales matriciales portadores para permitir el uso de una técnica de secado por aspersión. La expresión "disolvente adecuado" puede incluir una mezcla de disolventes y, por lo tanto, se puede intercambiar con "sistema disolvente adecuado". La solubilidad del PAF y los
15 materiales matriciales portadores puede confirmarse mediante filtración y análisis por HPLC o mediante observación visual (p. ej., produce una solución transparente o sustancialmente transparente en la observación visual). Que un disolvente sea "adecuado" también significa que el(los) disolvente(s) no presente(n) toxicidades inaceptables ni riesgos ambientales y sean aceptables
20 para su uso en la fabricación de productos farmacéuticos para el consumo humano.

"O" se utiliza en el sentido inclusivo (equivalente a "y/o"), a menos que el contexto requiera otra cosa.

Métodos generales de preparación y uso

25 Se puede preparar una dispersión sólida que comprende belumosudil amorfo disolviendo belumosudil en un disolvente adecuado; añadiendo uno o más materiales matriciales portadores a la solución de belumosudil; y eliminando el disolvente, o eliminando sustancialmente el disolvente, para proporcionar belumosudil amorfo dispersado en la matriz portadora.

30 En el primer paso del proceso que conlleva añadir belumosudil a un disolvente adecuado, el belumosudil puede estar en diversas formas, por ejemplo, cualquier forma cristalina polimórfica o como solvato. El belumosudil

puede estar en forma de sal o puede estar en forma de base libre. Si el belumosudil está en forma de una sal de adición de ácido y se desea un belumosudil amorfo en forma de base libre, se puede añadir una cantidad suficiente de base al disolvente para formar la base libre de belumosudil. La

5 base puede ser una base inorgánica, tal como un hidróxido de un metal alcalino, o la base puede ser una amina tal como dietilamina, trietilamina o similares.

En el contexto de este método, la elección del disolvente es una consideración importante en la preparación de la dispersión sólida amorfa y

10 opcionalmente se puede utilizar una combinación de disolventes para obtener los parámetros del disolvente deseados. Como se expone en el Ejemplo 1 del presente documento, se realizaron exhaustivos experimentos de selección de disolventes para conseguir un sistema disolvente útil para disolver belumosudil y un material matricial portador que permitiera el uso de la técnica de secado

15 por aspersion. Tras estos experimentos de solubilidad, se descubrió que un sistema disolvente adecuado para preparar belumosudil amorfo mediante secado por aspersion comprende una mezcla de trietilamina (TEA) y acetona. En comparación, los sistemas disolvente que comprenden acetona, acetato de etilo, acetonitrilo (ACN), tetrahidrofurano, metanol, diclorometano (DCM),

20 dimetilformamida (DMF), isopropanol (IPA), cetona etil metílica, cetona isobutil metílica (MIBK), éter *tert*-butil metílico (MTBD), *n*-heptano, tolueno, mezclas de DCM y metanol, mezclas de etanol y hexanos, y mezclas de solución acuosa y acetona o ACN no fueron eficaces para disolver belumosudil y/o se determinó que belumosudil era prácticamente insoluble o ligeramente soluble en

25 este(estos) disolvente(s) de modo que estos disolventes y/o sistemas disolventes no son "disolventes adecuados" como se definen en el presente documento.

Por ejemplo, el documento WO 2021/129589A1 identifica según se ha publicado disolventes de los que se afirma que son "buenos disolventes" para

30 su uso en la disolución de belumosudil para producir formas amorfas de este. El documento WO 2021/129589A1 proporciona un ejemplo de trabajo (Ejemplo 22 de este), relativo a la preparación de KD025 amorfo que comprende el uso

de DMF como disolvente. Sin embargo, el solicitante ha descubierto que belumosudil es solo ligeramente soluble en DMF que, por lo tanto, no es un disolvente adecuado. El documento WO 2021/129589A1 identifica además los disolventes recomendados para su uso en la preparación de formas amorfas de belumosudil supuestamente seleccionados entre uno o más de metanol, acetona, cetona etil metílica, DMF, sulfóxido de dimetilo (DMSO), *n*-metilpirrolidona y éter dimetílico de etilenglicol. Sin embargo, el documento WO 2021/129589A1 no proporciona ejemplos prácticos que describan el uso de esos disolventes. El solicitante ha descubierto a través de ejemplos de trabajo reales como se describen en el presente documento que los disolventes identificados en el documento WO 2021/129589A1 no son disolventes adecuados como se define en el presente documento debido a la baja solubilidad de belumosudil y/o la matriz portadora en los disolventes y/o a su incompatibilidad en el secado por aspersión y/o proceso de desarrollo de fármacos.

La dispersión sólida amorfa que comprende belumosudil se puede utilizar en la preparación de formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos y cápsulas.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma amorfa de belumosudil formulada con uno o más excipientes farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida y adaptarse para su administración a un paciente a través de métodos susceptibles de uso de formas sólidas de PAF, tales como mediante administración oral, por ejemplo, con comprimidos o cápsulas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona formas farmacéuticas sólidas que comprenden una dispersión sólida amorfa de belumosudil para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, gránulos y similares), que se mezclan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluido un portador farmacéuticamente aceptable, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los

siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregante, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y mezclas de estos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlados tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas con cubierta de gelatina dura y blanda utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo (incluida la extrusión de fundido, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos fabricados por moldeo se pueden preparar moldeando en un equipo adecuado una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, tales como cápsulas,

pastillas y gránulos, se pueden ranurar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en las técnicas de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo que contienen utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para la liberación rápida, p. ej., liofilizadas. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición tal que liberen el(los) principio(s) activo(s) solo, u opcionalmente, en una parte determinada del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

A parte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de la forma amorfa de belumosudil son útiles para inhibir ROCK1 y/o ROCK2, preferentemente ROCK2, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades reguladas por enzimas ROCK tales como trastornos autoinmunitarios y/o trastornos fibróticos, incluidas la EICH (crónica y aguda), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, fibrosis inducida por radiación, o fibrosis arterial, cardíaca, endomiocárdica, renal o hepática; psoriasis de moderada a grave, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Crohn, dermatitis (p. ej., dermatitis atópica) y eczema, entre otras indicaciones.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden ser útiles además en el tratamiento del síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), una complicación potencialmente grave después del trasplante de

pulmón o del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH-alo).

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas pueden ser útiles como referencia en
5 consideración de las divulgaciones del presente documento.

Abreviaturas:

	ACN	Acetonitrilo
	PAF	Principio activo farmacéutico (en este documento, KD025)
10	DCM	Diclorometano
	CDB/ATG	Calorimetría diferencial de barrido/análisis termogravimétrico
	LISA	Líquido intestinal simulado en ayunas
15	GC-HS	Cromatografía de gases-espacio de cabeza
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
	HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
	HPMCAS	Acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa
20	h	Hora(s)
	CDBM	Calorimetría diferencial de barrido modulada
	MEK	Cetona etil metílica
25	PK	Farmacocinética
	MLP	Microscopía de luz polarizada;
	PMA	Polimetacrilato
	PO	Por boca; por vía oral
	PPPEG	Polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol
30	DTP	Distribución del tamaño de partícula
	PVP	Polivinilpirrolidona

5

10

PVPVA	Polivinilpirrolidona-acetato de vinilo
SER	Sistema de enfriamiento refrigerado
HR	Humedad relativa
TRR	Tiempo de retención relativo
TA	Temperatura ambiente
DSA	Dispersión secada por aspersión
MEB	Microscopía electrónica de barrido
TEA	Trietilamina
Temp.	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoracético
DRXP	Difracción de rayos X de polvo.

Instrumentación:

15

Se pueden utilizar los siguientes instrumentos y procedimientos para recopilar datos como se expone en los Ejemplos del presente documento, a menos que se expongan otros detalles de instrumentación en los siguientes Ejemplos. Un experto en la materia puede apreciar que opcionalmente se pueden utilizar instrumentación y procedimientos alternativos para recopilar datos de caracterización tales como MLP, DRXP, ATG, CDB/ATG y DTP.

20

Los datos de DRXP, DTP y CDBM se recopilaron utilizando la instrumentación y los procedimientos expuestos a continuación en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente:

Tabla 1

25

30

Parámetros de DRXP	
Instrumento:	Rigaku MiniFlex 6G
Fuente de radiación:	Cu-K α (1.5406 Å)
Modo de barrido:	2 Θ / Θ acoplado
Intervalo de barrido:	5° - 40°
Velocidad de barrido:	5°/min
Incremento de paso:	0.0005°
Voltaje:	40 kV

5

Corriente:	15 mA
Rotación:	30 rpm
Rendija de divergencia:	0.625 mm
Portador de la muestra:	Copa de fondo cero

Tabla 2

10

15

20

25

Parámetros de DTP	
Instrumento:	Malvern Mastersizer 3000
Unidad de dispersión:	Aero S (seco)
Altura de la tolva:	1.5 mm
Gas de dispersión:	Nitrógeno;
Presión de gas:	1.5 bar.
Velocidad de alimentación:	20-40%
Límites de oscurecimiento:	0.1%-10%
Nombre del índice de refracción:	Dispersión de fármacos y polímeros
Índice de refracción:	1.6
Densidad	0.5 g/mL
Duración de la medición:	30 s
Réplicas de medición	n = 3

Tabla 3

30

Parámetros de CDBM	
Instrumento:	TA Discovery DSC2500 con refrigerador RCS90
Modo de barrido:	Modulado
Temp. Intervalo:	0°C-240°C

5

Velocidad de calentamiento:	2.0 °C/min
Periodo Mod.:	60 s
Amplitud Mod.:	$\pm 1.0^{\circ}\text{C}$
Tipo bandeja/tapa	No hermético
Réplicas	n = 3

Ejemplo 1

1.1 Selección de disolventes

10

El objetivo de los experimentos expuestos en este Ejemplo era explorar dispersiones sólidas amorfas utilizando la técnica de secado por aspersión para potenciar la solubilidad y mejorar el biorrendimiento de belumosudil. Sin embargo, la técnica de secado por aspersión requiere un sistema disolvente adecuado compatible con belumosudil y un material matricial polimérico.

15

Para investigar un sistema disolvente adecuado para su uso con belumosudil y un material matricial polimérico, se prepararon y evaluaron los sistemas disolventes orgánicos expuestos en esta Sección (y en las Tablas 4A, 4B y 4C).

A. Evaluaciones de la solubilidad utilizando HPLC

20

La solubilidad (p/v) de belumosudil en diversos disolventes se determinó utilizando HPLC. Se prepararon soluciones saturadas de belumosudil con aproximadamente 99-105 mg de belumosudil y 2.0 mL de disolvente en un vial de color ámbar de 5 mL como se expone a continuación en la Tabla 4A. Las soluciones se agitaron bien y se cargaron a un rotador de laboratorio a 200 rpm para una rotación constante a 24 h. La muestra resultante se filtró a través de un filtro de 0.45 μm y el filtrado se utilizó para la cuantificación del belumosudil mediante HPLC utilizando un método de linealidad. Se inyectaron muestras de IPA, acetonitrilo, acetato de etilo, DCM, tolueno, MIBK, acetona, *n*-heptano y éter *tert*-butil metílico (MTBE) en HPLC sin dilución adicional; las muestras con metanol, DMF y DMSO se diluyeron adicionalmente antes de la inyección en HPLC; para las soluciones de metanol, DMF y DMSO, se transfirieron 0.1 mL de la solución filtrada a un matraz volumétrico de 100 mL y se diluyeron hasta

30

el volumen con diluyente antes de la inyección. Las solubilidades se presentan en la Tabla 4A en mg/mL.

Tabla 4A: Resultados de experimentos de solubilidad con HPLC

5	Disolvente	Peso de la muestra (mg/2 mL de disolvente)	Solubilidad (mg/mL)	Resultado
	Agua	101.75	0.01	Prácticamente insoluble
10	Metanol	102.46	3.85	Ligeramente soluble
	Acetonitrilo	99.89	0.00	Prácticamente insoluble
	Tolueno	101.51	NA	Prácticamente insoluble
	Acetato de etilo	102.94	0.00	Prácticamente insoluble
15	DCM	100.81	0.00	Prácticamente insoluble
	MIBK	102.74	0.02	Prácticamente insoluble
	Acetona	102.64	0.01	Prácticamente insoluble
	MTBE	103.20	0.00	Prácticamente insoluble
	IPA	103.44	0.03	Prácticamente insoluble
20	<i>n</i> -Heptano	101.05	NA	Prácticamente insoluble
	DMF	100.94	2.15	Ligeramente soluble
	DMSO	105.58	23.41	Soluble

B. Evaluaciones de la solubilidad en función del pH

La solubilidad del belumosudil se examinó en diversas soluciones amortiguadoras de pH, es decir, en soluciones amortiguadoras a pH 1.2, 3.5, 4.5, 6.8, 7.4 y 10. Para preparar las soluciones amortiguadoras, se prepararon soluciones madre para el ajuste del pH de la siguiente manera: se preparó una solución de HCl 0.2 M transfiriendo 17.0 mL de HCl al 35% en 500 mL de agua, mezclando bien y diluyendo la solución hasta 1000 mL con agua; se preparó una solución de ácido acético 2 M transfiriendo 116.0 mL de ácido acético en 500 mL de agua, mezclando pocillo y diluyendo hasta 1000 mL con agua; se preparó una solución de NaOH 0.2 M transfiriendo 4.01492 g de pelets de

hidróxido de sodio a 250 mL de agua, disolviendo y diluyendo hasta 500 mL con agua; y se preparó una solución madre amortiguadora de fosfato transfiriendo aproximadamente 2.72 g de amortiguador de hidrogenofosfato de potasio a un matraz volumétrico de 100 mL, disolviendo y diluyendo hasta el
5 volumen con agua.

Las soluciones amortiguadoras que contenían muestra (belumosudil) se prepararon de la siguiente manera.

Solución amortiguadora de pH 1.2 de muestra. Se transfirieron 1.53145 g de cloruro de potasio a un matraz volumétrico de 100 mL, se
10 disolvieron y se diluyeron hasta el volumen con agua. Se transfirieron 25.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL; se añadieron 42.5 mL de la solución de ácido clorhídrico 0.2 M y la solución se diluyó hasta el volumen con agua. Se añadieron 2.0 mL de esta solución amortiguadora de pH 1.2 a un vial de color ámbar de 5 mL que contenía 100.15 mg de belumosudil.

15 **Solución amortiguadora de pH 3.5 de muestra.** Se transfirieron 4.11871 g de ftalato de potasio a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron y se diluyeron hasta el volumen con agua. Se transfirieron 25.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL al cual se añadieron 8.3 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.2 M y la solución se diluyó hasta el
20 volumen con agua. Se añadieron 2.0 mL de esta solución amortiguadora a un vial de color ámbar de 5 mL que contenía 100.52 mg de belumosudil.

Solución amortiguadora de pH 4.5 de muestra. Se añadieron 25.0 mL de la solución amortiguadora de pH 3.5 (del párrafo anterior) en un matraz volumétrico de 100 mL. Se añadieron otros 10 mL de hidróxido de sodio 0.2 M
25 y la solución se diluyó hasta el volumen con agua. Se añadieron 2.0 mL de esta solución amortiguadora de pH 4.5 a un vial de color ámbar de 5 mL que contenía 101.53 mg de belumosudil.

Solución amortiguadora de pH 6.8 de muestra. Se transfirieron 25.0 mL de la solución madre amortiguadora de fosfato a un matraz volumétrico de
30 100 mL; se añadieron 23 mL de hidróxido de sodio 0.2 M y la solución se diluyó hasta el volumen con agua. Se añadieron 2.0 mL de esta solución

amortiguadora de pH 6.8 a un vial de color ámbar de 5 mL que contenía 100.18 mg de belumosudil.

Solución amortiguadora de pH 7.4 de muestra. Se transfirieron 25.0 mL de una solución madre amortiguadora de fosfato a un matraz volumétrico de 100 mL; se añadieron 41 mL de hidróxido de sodio 0.2 M y la solución se diluyó hasta el volumen con agua. Se añadieron 2.0 mL de esta solución amortiguadora de pH 7.4 a un vial de color ámbar de 5 mL que contenía 100.52 mg de belumosudil.

Solución amortiguadora de pH 10.0 de muestra. Se añadieron 1.52493 g de cloruro de potasio y 1.21879 g de ácido bórico a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron y se diluyeron hasta el volumen con agua. Se transfirieron 25.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL; se añadieron 22 mL de hidróxido de sodio 0.2 M y la solución se diluyó hasta el volumen con agua. Se añadieron 2.0 mL de esta solución amortiguadora de pH 10.0 a un vial de color ámbar de 5 mL que contenía 103.8 mg de belumosudil.

Las soluciones con pH amortiguado de muestra preparadas de acuerdo con los párrafos anteriores se agitaron bien y se cargaron en un rotador de laboratorio a 200 rpm para una rotación constante a 24 h. En cada caso, se observó una muestra no disuelta en el vial después de 24 h. La solución de muestra resultante se filtró a través de un filtro de jeringa de 0.45 μ , se recogió el filtrado y se inyectó en HPLC sin una dilución adicional. Se observó el pH después del equilibrio con 24 horas a 25 °C. Los resultados fueron como se muestran en la Tabla 4B.

Tabla 4B: Solubilidad de belumosudil en soluciones con pH amortiguado

pH del amortiguador utilizado	pH observado después del equilibrio durante 24 h a 25 °C.	Solubilidad (mg/ml)	Resultado
1.2	1.42	NA	Prácticamente insoluble

5	3.5	3. 22	NA	Prácticamente insoluble
	4.5	4. 32	NA	Prácticamente insoluble
	6.8	4. 45	NA	Prácticamente insoluble
	7.4	4. 84	NA	Prácticamente insoluble
10	10	5. 64	NA	Prácticamente insoluble

C. Evaluaciones de solubilidad - Observación visual

Se realizaron adicionalmente evaluaciones de la solubilidad con cada uno de los sistemas disolventes enumerados en la Tabla 4C utilizando 25 mg de belumosudil para cada muestra.

15 *Tabla 4C: Sistemas disolvente utilizados en experimentos de solubilidad*

20	Sistema disolvente
	Acetona
	Tetrahidrofurano (THF)
	Metanol
25	Diclorometano (DCM)
	Cetona etil metílica (MEK)
	90:10 DCM:Metanol
	80:20 DCM:Metanol
	50:50 DCM:Metanol
	95:5 Acetona:Agua
	Acetonitrilo (ACN)
	90:10 ACN:Agua
30	50:50 Etanol:Hexanos

Todas las soluciones se prepararon para un 10% p. de belumosudil y después se diluyeron hasta un 1% p. de belumosudil. En esas condiciones, el belumosudil no fue soluble en ninguno de los sistemas disolventes enumerados en la Tabla 4C. Después, todas las soluciones se calentaron hasta 40 grados

C, pero no se observó ninguna mejora con el calentamiento. En consecuencia, los sistemas disolventes enumerados en la Tabla 4C no fueron adecuados para disolver belumosudil y los materiales matriciales portadores poliméricos para posibilitar técnicas para preparar una forma amorfa. Tras experimentación

5 adicional, una mezcla de belumosudil, trietilamina (TEA) y acetona en una relación de 3:1 (equivalente en moles de TEA:acetona) proporcionó una solución transparente con un 5% p. de belumosudil. Por lo tanto, se nominó una mezcla de TEA y acetona para el sistema disolvente para formular las dispersiones sólidas utilizadas en los siguientes ejemplos.

10 1.2 Selección de matriz portadora polimérica y relación

Se seleccionaron los siguientes tres polímeros para preparar seis formulaciones: (1) copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVPVA) (comercializado con el nombre comercial Kollidon® VA 64); (2) copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PCL-PVAc-

15 PEG, o en el presente documento, "PPPPEG") (comercializado con el nombre comercial Soluplus® y disponible en BASF); y (3) acetato succinato de hipromelosa (HPMCAS-M o HPMC) (disponible en Shin Etsu Chemical Co.).

Las relaciones de belumosudil con respecto a la matriz portadora polimérica (en peso) se seleccionaron para las evaluaciones de la siguiente

20 manera:

Tabla 5: Belumosudil (KD025): Relaciones poliméricas para seis formulaciones

N.º de ejemplo	Portador polimérico	Relación: PAF respecto a polímero
1.1	HPMC	20:80
1.2	PVPVA	20:80
1.3	PPPEG	20:80
1.4	HPMC	40:60
1.5	PVPVA	40:60
1.6	PPPEG	40:60

1.3 Preparación de la dispersión por secado por aspersión

Primero se prepararon suspensiones en acetona de belumosudil y TEA, y después se añadieron los tres materiales matriciales portadores poliméricos de la Tabla 5, utilizando la relación de belumosudil:polímero que se expone en la Tabla 5. A continuación, el secado por aspersión de las suspensiones se realizó de la siguiente manera.

En este estudio se utilizó un secador por aspersión Buchi B-290. Se utilizó nitrógeno como gas de secado. La velocidad de alimentación de la solución (mL/min) y la presión de atomización (Psi) se ajustaron a 17.5 y 26, respectivamente. La temperatura de entrada estuvo comprendida entre 84-101 °C y la temperatura de salida se ajustó para estar comprendida entre 49-51 °C. Las formulaciones secadas por aspersión se secaron en un horno a 50 °C durante 24 h para eliminar el disolvente residual utilizando un secador de bandejas de convección.

Ejemplo 2

Las seis formulaciones del Ejemplo 1 se caracterizaron según la morfología superficial, cristalinidad y disolución como se describe en este Ejemplo 2. Las seis formulaciones dieron como resultado productos sólidos considerados aceptables para una evaluación adicional de acuerdo con su morfología y estado amorfo. Sin embargo, después del análisis y caracterización según la morfología superficial, cristalinidad y disolución de la superficie como se expone a continuación en las Secciones 2.1-2.3, el Ejemplo 1.2 (20:80 KD025: PVPVA), el Ejemplo 1.3 (20:80 KD025: PPPEG) y el Ejemplo 1.6 (40:60 KD025: PPPEG) se seleccionaron como candidatos preferidos para una evaluación adicional como se describe en los Ejemplos 3 a 6.

2.1 Microscopía electrónica de barrido

Las dispersiones de los Ejemplos 1.1, 1.2 y 1.3 se seleccionaron para la observación visual utilizando microscopía electrónica de barrido (MEB). Las muestras se prepararon dispensándolas en un tallo de muestra recubierto de carbono adhesivo y recubriéndolas con una capa conductora delgada de oro utilizando un equipo Cressington 108 Auto. Las muestras se analizaron utilizando un MEB FEI Quanta 200 equipado con un detector Everhart-Thornley

(electrón secundario) que operaba en modo de alto vacío. Los resultados se muestran en la Figura 1 del presente documento. Se observó morfología típica característica de dispersiones sólidas que consistía en esferas enteras y colapsadas con superficies lisas. Sin embargo, a partir de esta evaluación, se observó que el uso de matrices portadoras poliméricas que comprenden PVPVA y PPPEG tenía ventajas con respecto a HPMC, ya que la dispersión que comprende HPMC parecía tener algunos filamentos largos, y las dispersiones que comprendían PVPVA y PPPEG produjeron matrices más homogéneas de belumosudil suspendido en la matriz polimérica.

2.2 Difracción de rayos X de polvo

Se utilizó difracción de rayos X de polvo (DRXP) para evaluar la forma cristalina de las seis dispersiones del Ejemplo 1 (utilizando un difractómetro de rayos X MiniFlex 6G de Rigaku). Las muestras se irradiaron con radiación de $K\alpha$ de Cu monocromática y se analizaron entre 5° y 40° con un modo de barrido continuo. Las muestras se rotaron durante el análisis para minimizar el efecto de la orientación preferida. La Figura 2 muestra los resultados de DRXP para cada uno de los Ejemplos 1.1 a 1.6. Estos resultados confirman que cada dispersión sólida del Ejemplo 1 estaba presente en un estado amorfo como queda reflejado por la falta de picos cristalinos.

2.3 Evaluaciones de la disolución

Los pasos iniciales de la evaluación de la disolución fueron determinar la solubilidad de belumosudil directamente en medio biorrelevante, ya sea HCl 0.1 N o LISA, que se observó que era $>1000 \mu\text{g/mL}$ y $5\mu\text{g/mL}$, respectivamente. El rendimiento de disolución de las seis dispersiones del Ejemplo 1 y la forma de sal de tipo mesilato de belumosudil cristalina se estudiaron mediante disolución con concentración cercana a la saturación (los resultados se muestran en la Figura 3). La prueba de disolución se utilizó para medir la mejora de la solubilidad por encima de la solubilidad del belumosudil cristalino a granel (*bulk crystalline belumosudil solubility*) en medios LISA biorelevantes después de 30 minutos de exposición a un entorno de pH bajo. Durante la prueba, las muestras se hicieron pasar de HCl 0.1 N [$C_{\text{máx teórica}} = 1000 \mu\text{g/mL}$] a LISA [$C_{\text{máx teórica}} = 500 \mu\text{g/mL}$] mediante dilución. Las concentraciones de

fármaco medidas en esta prueba fueron un compuesto de fármaco libre SDI, fármaco en micelas y fármaco en coloides de fármaco-polímero. El objetivo de este experimento fue clasificar el orden y seleccionar las formulaciones de partida. La Tabla 6 resume los datos generales de disolución en dos etapas.

5

Tabla 6: Datos de disolución en dos etapas

10

Ejemplo	Formulación Relación PAF:portador/ Portador	C _{máx} en LGS μgA/mL	C _{máx} después de la transferencia a LISA (μgA/mL)	Conc. del fármaco en C ₂₁₀ (μgA/mL)	ABC ₃₅₋₂₁₀ LISA (min*μgA/ mL)	Aumento de ABC _{Formulación} n con respecto a ABC _{PAF}
1.1	20:80/HPMC	1028	10.2	7.0	1300	1.9
1.2	20:80/PVPVA	899	99.9	20.8	5200	7.4
1.3	20:80/PPPEG	932	369.6	369.6	58000	82.9
1.4	40:60/HPMC	1015	22.6	6.6	1400	2.0
1.5	40:60/PVPVA	990	15.3	11.3	1900	2.7
1.6	40:60/PPPEG	977	79.7	50.4	9800	14.0
	PAF	932	6.1	6.1	700	NA

15

20

En general, la C_{máx} en un pH bajo en el ambiente gástrico fue mucho mayor en comparación con la C_{máx} en un pH más alto para la mayoría de las formulaciones. Sin embargo, como se muestra en la Tabla 6, los Ejemplos 1.3 y 1.6 (ambos dispersiones de PPPEG, a 20:80 y 40:60), junto con el Ejemplo 1.2 (la dispersión 20:80 de KD025:PVPVA), superaron a las otras tres formulaciones con C_{máx} de 369.6, 79.7 y 99.9 μgA/mL, respectivamente.

25

Además, se observó que la concentración del fármaco al final de los ciclos de disolución (210 minutos) era mayor para estas formulaciones en comparación con KD025 cristalino con valores comunicados de 20.8 μgA/mL (Ejemplo 1.2 [20:80 KD025:PVPVA]), 369.6 μgA/mL (Ejemplo 1.3 [20:80 KD025: PPPEG]), 50.4 μgA/mL (Ejemplo 1.6 [40:60 KD025: PPPEG]), en comparación con 6.1 para el KD025 cristalino. En resumen, se observó un aumento del área bajo la curva (ABC), para el Ejemplo 1.2 (20:80 KD025:PVPVA), Ejemplo 1.3 (20:80

30

KD025:PPPEG) y Ejemplo 1.6 (40:60 KD025: PPPEG), en comparación con belumosudil (KD025).

Ejemplo 3

Basándose en la morfología de la superficie, la cristalinidad y los estudios de disolución del Ejemplo 2, se seleccionaron tres formulaciones para la caracterización adicional y evaluaciones y experimentación *in vivo*, es decir: Ejemplo 1.2 (20:80 KD025:PVPVA); Ejemplo 1.3 (20:80 KD025:PPPEG); y Ejemplo 1.6 (40:60 KD025:PPPEG). Para facilitar la referencia, estas formulaciones seleccionadas se identifican a continuación como: Formulación 1 [**F1**]: 20:80 KD025:PPPEG (Ej. 1.3); Formulación 2 [**F2**]: 20:80 KD025:PVPVA (Ej. 1.2); y Formulación 3 [**F3**]: 40:60 KD025:PPPEG (Ej. 1.6).

Para este Ejemplo, se prepararon F1, F2 y F3 siguiendo las condiciones de procesamiento expuestas a continuación en la Tabla 7 y después se analizaron en cuanto a su estado amorfo, morfología de la superficie, disolventes residuales, distribución del tamaño de partícula y evaluación térmica.

Tabla 7: Proceso para preparar las formulaciones de la dispersión amorfa F1, F2 y F3

Condición del proceso	Formulación (relación PAF:portador/portador)		
	<u>F1</u> 20:80/PPPEG	<u>F2</u> 20:80/PVPVA	<u>F3</u> 40:60/PPPEG
Tamaño de lote, sólidos (g)	71.65	71.65	34.15
Disolvente de aspersión	Acetona:TEA	Acetona:TEA	Acetona:TEA
Solución de aspersión (% p. de sólidos totales)	7.4%	7.4%	3.5%
Tipo de boquilla	Tapa de aire de -1.5 mm de dos fluidos, punta líquida de 0.7 mm		

5	Modo de gas de secado	Reciclar		
	Tipo de ciclón	Ciclón de eficacia elevada		
	Caudal de solución (mL/min)	~17.5	~17.5	~17.5
	Presión de atomización (psi)	26	26	26
	Temp. de entrada (°C)	93-97	84-86	86-101
10	Temp. de salida (°C)	49-50	50-51	49-51
	Temp. del condensador (°C)	(-17) - (-22)	(-17) - (-22)	(-17) - (-22)
	Temp./tiempo de secado secundario	50	50	50
15	Rendimiento de DSA húmedo (%)	83.9	90.3	71.2
	Rendimiento de DSA seco (%)	81.5	90.3	70.6
	Disolvente residual (% p)	Acetona: ND TEA: <LDC	Acetona: ND TEA: 1631	Acetona: ND TEA: <LDC
20	Aspecto	Polvo amarillo	Polvo blanquecino	Polvo amarillo brillante

3.1 *Dispersiones amorfas*

Se obtuvieron resultados de DRXP para las tres formulaciones producidas de acuerdo con los procedimientos descritos en la Tabla 7, aplicando las condiciones de instrumentación expuestas anteriormente en la Tabla 1. Los resultados se muestran en la Figuras 5. Se confirmó que todas las dispersiones sólidas eran amorfas (Fig. 5). También se obtuvieron imágenes de MEB para F1, F2 y F3 con un aumento de 1500x y 5000x (siguiendo procedimientos como en el Ejemplo 2.1), y los resultados se muestran en la Figura 6. No se observaron cristales en ninguna de las tres dispersiones sólidas. Las Formulaciones F1 y F2 (las dispersiones 20:80), se inflaron con

esferas colapsadas y F3 formó principalmente esferas infladas fusionadas en grupos.

3.2 Evaluación del contenido de disolvente residual

Después del paso de secado secundario expuesto en la Tabla 7, se utilizó un GC-HS para medir la acetona y la TEA residuales que permanecían en las tres dispersiones sólidas (F1, F2 y F3). Las mediciones se realizaron utilizando un HP 6890 serie GC equipado con un muestreador de espacio de cabeza 7697A de Agilent. Para la prueba se utilizó una columna capilar de 30 m x 0.32 mm x 1.8 μ con una columna GC con un 6% de cianopropilfenilo y un 94% de dimetilpolisiloxano.

Los disolventes residuales detectados en todas las formulaciones se notifican a continuación en la Tabla 8. Para las tres formulaciones (F1, F2 y F3), no se detectaron niveles de acetona. Los niveles de TEA estuvieron por debajo del límite de cuantificación (LDC) para F1 y F3 (las formulaciones de PPPEG) y 1631 ppm para F2 (la formulación de PVPVA). Estos niveles están por debajo del límite de acetona y TEA (5000 ppm) establecido por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés).

Tabla 8: Evaluación del disolvente residual de F1, F2 y F3

Formulación	Acetona residual (ppm)	TEA residual (ppm)	Tg medida °C
F1	ND	<LDC	73
F2	ND	1631	90
F3	ND	<LDC	67

ND = No detectado

3.3 Distribución del tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula (DTP) de F1, F2 y F3 se midió utilizando los parámetros resumidos en la Tabla 2 y métodos de difracción láser (Mastersizer 3000 con una unidad Aero S). Se añadieron muestras de 200 mg al dispersador de venturi estándar con un espacio de tolva de 1.5 mm y después se introdujeron en el sistema de dispersión. La velocidad de alimentación de (20-40%) se ajustó para mantener el nivel de oscurecimiento del láser en un 0.1-15%. Se utilizó aire comprimido con 1.5 bar para transportar

y suspender las partículas de la muestra a través de la celda óptica. Se utilizó un tiempo de medición de 10 segundos y se realizaron mediciones de fondo utilizando aire durante 10 segundos. Se utilizaron diámetros Dv10, Dv50 y Dv90 para caracterizar la distribución del tamaño de partícula de los polvos.

5 Los resultados del estudio de la DTP se muestran en la Tabla 9 y la Figura 7. Se demostró que F1 y F2 (dispersiones de belumosudil 20:80) tenían tamaños de partícula bastante similares con el Dv50 inferior a 10 μm y un intervalo de tamaños bastante estrecho para ambas formulaciones (con valores para Dv10-Dv90 de ~ 3 a ~ 28 para F1 y de ~ 2 a ~ 17 para F2). Se descubrió que
10 F3 (la dispersión de belumosudil al 40%) tenía una distribución bimodal con partículas en general más grandes (Dv10 = 6.54, Dv90 = 187). Estos resultados fueron coherentes con las observaciones por MEB (Figura 6), que mostraron partículas fusionadas en grupos para F3.

Tabla 9: Datos del tamaño de partícula para F1, F2 y F3

Formulación	Dx (10) (μm)	Dx (50) (μm)	Dx (90) (μm)
F1	3.01	8.32	27.9
F2	1.88	4.56	17.2
F3	6.54	32.9	187

3.4 Calorimetría diferencial de barrido

20 La CDB de F1, F2 y F3 se realizó utilizando la instrumentación expuesta anteriormente en la Tabla 3. Las muestras se colocaron en sartenes de aluminio no herméticas y se calentaron a una velocidad constante de 2.0 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ en un intervalo de temperatura de 0-240 $^{\circ}\text{C}$. El sistema se purgó mediante flujo de nitrógeno a 50 mL/min para garantizar una atmósfera inerte
25 durante el curso de la medición.

[0095] Los resultados de este análisis térmico (CDBm) se muestran en la Figura 8. Las tres formulaciones F1, F2 y F3 tuvieron una única Tg que indica una buena homogeneidad (Tg ($^{\circ}\text{C}$) de 73, 90 y 67 para F1, F2 y F3, respectivamente). F3 (dispersión de KD025 al 40%) mostró una Tg ancha con
30 inicio poco claro, lo que indica una mayor movilidad molecular de la dispersión durante el secado por aspersión.

Ejemplo 4

4.1 Liberación de fármacos *in vitro*

Las evaluaciones de la liberación de fármacos *in vitro* de F1, F2 y F3 se realizaron utilizando un aparato de disolución USP Tipo II Distek 2100. Se
5 realizaron pruebas de disolución en dos etapas. El polvo SDI prepesado se suspendió brevemente en medio y se transfirió a un volumen precalentado (37 °C) de 50 mL de líquido gástrico simulado (LGS) 0.1 N, pH ~ 1.0, sin pepsina ni sales biliares) con velocidad de paletas de agitación de 100 rpm. Después de
10 30 minutos de exposición al pH gástrico, se añadió (LISA) concentrado 2x al LGS, lo que dio como resultado un pH final de 6.8 en LISA (PBS 100 mM que contenía 2.24 mg/mL de polvo de LIS (original) (Biorelevant Inc.)) en un volumen total de 100 mL. Se tomaron 1.0 mL de muestras en puntos temporales predeterminados y se analizaron utilizando un método de HPLC adecuado.

15 Los resultados se muestran en la Tabla 10 y la Figura 9. Como se refleja en la Figura 9, los resultados de rendimiento *in vitro* indicaron que F1, F2 y F3 demostraron un rendimiento de disolución mejorado en comparación con la sal de tipo mesilato de belumosudil cristalina. Los datos indican que F1, F2 y F3 son opciones viables para lograr una mayor solubilidad relativa a la vez que se
20 mantiene una estabilidad química y física aceptable.

25

30

Tabla 10: Datos de disolución con concentración cercana a la saturación para F1, F2, F3

Formulación	Fármaco total $C_{\text{máxGB}}$ ($\mu\text{gA/mL}$)	Fármaco total $C_{\text{máxLISA}}$ ($\mu\text{gA/mL}$)	Fármaco total $\text{ABC}_{35-210\text{LISA}}$ ($\text{min} \cdot \mu\text{gA/mL}$)	Fármaco total C_{210} ($\mu\text{gA/mL}$)
F1	940	356.6	57800	314.3
F2	929	100.4	9400	28.1
F3	894	79.2	6000	29
Sal de tipo mesilato /PAF	932	6.1	700	6.1

4.2 Evaluación del ensayo

Se utilizó cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa (RPHPLC) (LC serie 1200 de Agilent (1220s y 1260s)) para determinar y estudiar las impurezas en F1, F2 y F3 durante el procesamiento en comparación con la forma de sal de tipo mesilato de belumosudil. La HPLC estaba equipada con un detector de matriz de diodos. Se utilizó un método de gradiente con la columna Zorbax SB-CN. La fase móvil consistió en (A) amortiguador de fosfato de potasio 50 mM y (B) acetonitrilo, bombeada con un caudal de 1.4 mL/min a temperatura ambiente con la longitud de onda de detección a 250 nm. El gradiente de fase móvil se mantuvo de la siguiente manera (minuto, % de B): (0, 20.0); (20.0,30.0); (30.0, 60); (40.0, 60).

Los resultados de este ensayo se indican a continuación en la Tabla 11 y se muestran en la Figura 10. Los perfiles de impureza son similares a la forma de sal de tipo mesilato de belumosudil. No se observó degradación durante el procesamiento.

Tabla 11: Evaluación del ensayo y perfiles de impurezas

Formulación RRT	Sal de tipo mesilato de KD025	<u>F1</u> 20:80 (PPPEG)	<u>F2</u> 20:80 (PVPVA)	<u>F3</u> 40:60 (PPPEG)
0.61	0.10%	0.09%	0.10%	0.10%

5	0.62	Detectado,	Detectado,	Detectado,	Detectado,
	0.66	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
	0.82	Detectado,	Detectado,	Detectado,	Detectado,
	1.09	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
	1.17	0.32%	Detectado,	0.06%	0.08%
	1.37	0.34%	<0.05%	0.28%	0.31%
	1.44		0.31%	0.27%	0.29%
10			0.29%	Detectado,	0.07%
				<0.05%	
10	Impurezas	0.75%	0.69%	0.72%	0.85%
	totales	--	19.9%	19.1%	40.0%
	Ensayo (% p)				

15

20

25

30

Ejemplo 5

5.1 *Evaluaciones de estabilidad*

Para evaluar la estabilidad física y química de las formulaciones F1, F2 y F3, las tres formulaciones se envejecieron durante hasta 8 semanas a 25 °C/60% de humedad relativa (HR) en envases abiertos y 40 °C/75% de HR en envases abiertos y cerrados. Se evaluó la estabilidad física y química de F1, F2 y F3 según el aspecto y DRXP. Los patrones de DRXP recogidos se muestran en las Figuras 11A (F1), Figura 11B (F2) y Figura 11C (F3).

En general, F2 (20:80 KD025:PVPVA) formó sólidos duros en todas las condiciones en las ocho semanas y la dispersión siguió siendo amorfa en todas las condiciones incluso con los cambios físicos observados que se muestran en la Figura 11B. F1 (la dispersión 20:80 PPPEG) siguió siendo amorfa a 25 °C/60% de HR abierto y a 40 °C/75% de HR cerrado como se muestra en la Figura 11A. A 40 °C/75% de HR abierto, F1 formó agregados duros. F3 siguió siendo amorfa a 40 °C/75% de HR cerrado y formó cristales a 25 °C/60% de HR abierto y 40 °C/75% de HR abierto como se muestra en la Figura 11C. Este estudio fue informativo en cuanto al tiempo y las condiciones de almacenamiento requeridas para la prefabricación de la forma farmacéutica final (es decir, compresión de comprimidos, suspensión, etc.).

Ejemplo 6

La farmacocinética (PK) de F1, F2 y F3 se evaluó en perros beagle macho después de la administración oral (PO) como se describe en este Ejemplo 6.

6.1 *Formulación en suspensión para la administración in vivo*

Se desarrollaron formulaciones en suspensión para administrar F1, F2 y F3 para el modelo PK en perro. Las suspensiones se prepararon con 25 mgA/mL en Methocel A4M al 0.5% con cada una de F1, F2 y F3 y se evaluaron en cuanto al aspecto visual, la inyectabilidad y la cristalinidad mediante MLP. Se añadió metilcelulosa A4M al agua precalentada purificada (65 ± 5 °C) hasta que se dispersó completamente en el agua. Después, en mezcla continua, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La cantidad de dispersión sólida (F1, F2, F3), polvo, se añadió lentamente en función de la dosis deseada.

Inicialmente se formó una pasta húmeda y se convirtió en una suspensión a medida que continuaba la mezcla. Las suspensiones se evaluaron a T=0, T= 1 h y T= 2.5 h usando MLP (aumento 5X); las imágenes se muestran en la Figura 12.

5 La dispersión F1 (20:80 KD025:PPPEG) fue homogénea sin aglomerados ni cristales y permaneció sin cambios durante 2.5 horas. La formulación F1 permaneció estable en suspensión durante al menos 4.5 h con agitación a TA. F2 (20:80 KD025:PVPVA) y F3 (40:60 KD025:PPPEG) mostraron aglomerados por MLP a T=0 que crecieron con el tiempo; sin
10 embargo, no se observaron cristales y la suspensión siguió conservó la naturaleza inyectable (puede inyectarse a través de de un tubo de sonda con calibre de 20 mm).

 Se desarrollaron con éxito formulaciones en suspensión y se seleccionaron por su facilidad de administración para el modelo PK en perro;
15 sin embargo, también se contemplan formas farmacéuticas sólidas. La forma farmacéutica sólida, tal como los comprimidos, es relativamente fácil de fabricar, envasar y transportar, es más estable que los líquidos y se puede formular con recubrimientos y moldear para facilitar la deglución. Por lo tanto, un experto en la materia puede contemplar el uso de formas farmacéuticas
20 sólidas como sustituto de las suspensiones líquidas utilizadas en este estudio en perros.

6,2 *Evaluación de PK canina in vivo*

 Se seleccionaron perros beagle macho para la evaluación del biorrendimiento de F1, F2 y F3. Los estudios se realizaron según el protocolo
25 aprobado por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de Pharmaron. A veinte perros beagle macho de 1-1.5 años de edad se les asignaron condiciones posológicas y de alimentación con pesos corporales mantenidos entre 11-12 kg durante el transcurso del estudio. Todos los animales se alojaron en un entorno de ciclo luz/oscuridad de 12 horas. F1, F2 y
30 F3 se probaron en condiciones de ayunas y posprandiales y se compararon con polvo base libre de belumosudil y comprimidos de liberación inmediata (LI) que contenían sal de tipo mesilato de belumosudil cristalina que se utilizaron

como controles. Para el grupo de ayunas, los perros se mantuvieron en ayunas durante la noche y el fármaco se administró a los perros por la mañana mientras estaban en ayunas. Se administró comida a los perros después de la recogida de plasma 4 h después de la dosis. Para el grupo posprandial, los
5 perros se mantuvieron en ayunas durante la noche y se alimentaron 1 hora antes de la administración. Todos los perros tuvieron acceso al agua durante todo el estudio. Todas las muestras se administraron por vía oral (PO); los comprimidos se administraron tal cual. Después de la administración del comprimido, se usaron 5 mL de vehículo para ayudar al perro a tragar los
10 comprimidos. Las muestras de la Formulación 1,2,3, y de base libre se administraron utilizando una formulación en suspensión de Methocel A4M al 0.5% p mediante sonda oral. Después de la administración de la suspensión, se administraron 5 mL de vehículo al perro para asegurarse de que toda la suspensión pasara al estómago.

15

20

25

30

6.3 Diseño del estudio

Un total de veinte perros beagle recibieron las dosis mediante el esquema posológico resumido en la Tabla 12. Se asignaron cuatro perros a cada grupo A-J. Los grupos A/F, B/G, C/H, D/I y E/J compartieron los mismos animales; los animales de los grupos A-E recibieron la dosis primero. Después de un período de reposo farmacológico de siete días, se administró la dosis a los animales de los grupos F a J. La administración en cada caso fue mediante administración PO. Cuatro machos en cada grupo recibieron dosis.

Tabla 12: Información posológica PK en Beagle para F1, F2 y F3 y controles de PAF

10

15

20

25

30

Grupo	Tratamiento	Dosis (~Equiv. 1000 mg KD025)	Control de alimentos
A	Comprimido de KD025	1000 mg (5 x comprimidos de 200 mg)	Ayunas
B	KD025- Polvo base libre	1000 mg	Ayunas
C	F1 (20:80 KD025/PPPEG)	5025 mg de F1 DSA	Ayunas
D	F2 (20:80 KD025/PVPVA)	5235 mg de F2 DSA	Ayunas
E	F3 (40:60 KD025/PPPEG)	2500 mg de F3 DSA	Ayunas
F	KD025- Comprimido	1000 mg (5 x comprimidos de 200 mg)	Posprandi al
G	KD025- Polvo base libre	1000 mg	Posprandi al

5	H	F1 (20:80 KD025/PPPEG)	5025 mg de F1 DSA	Posprandi al
	I	F2 (20:80 KD025/PVPVA)	5235 mg de F2 DSA	Posprandi al
	J	F3 (40:60 KD025/PPPEG)	2500 mg de F3 DSA	Posprandi al

10 6.4 *Recogida de muestras*

Se recogieron muestras de sangre de cada animal en puntos temporales predeterminados antes de la dosis y 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30 y 36 horas después de la dosis. Se recogieron muestras de sangre (1 mL) de cada animal a través de las venas yugulares. Estas muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético dipotásico y después se

15 6.5 *Condiciones de LC/MS*

Se evaluó KD025 en muestras de plasma de perro utilizando un sistema LC-MS/MS que consistía en dos bombas LC-30AD de Shimadzu, un

20 desgasificador DGU-20A5R©, un cambiador de gradilla II y un espectrómetro de masas AB Sciex Triple Quads 5500 LC/MS/MS. La separación cromatográfica se realizó en una columna ZORBAX XDB-fenilo de 5 µm (50 × 2.1 mm) de Agilent a TA. La fase móvil estuvo compuesta por A: 5% de acetonitrilo (0.1% de ácido fórmico) en agua; B: 95% de acetonitrilo (0.1% de

25 ácido fórmico) en agua. El caudal fue de 0.6 mL/min. El volumen de inyección fue de 2 µL con un límite inferior de cuantificaciones (LIDC) de 10 ng/mL.

6.6 *Recopilación de datos y análisis estadístico*

La adquisición de datos se realizó mediante el software Analyst 1.6.3 de Sciex (AB Sciex, Forster City, CA). Se calcularon parámetros farmacocinéticos

30 tales como el área bajo la curva (ABC0-36 h), la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el tiempo de C_{máx} (T_{máx}) mediante análisis no compartimental (Phoenix TM WinNonlin™ 6.1). Se utilizó el algoritmo

trapezoidal lineal para el cálculo del ABC. Las estadísticas de datos y los perfiles plasmáticos se realizaron utilizando el software Excel 2010.

La Tabla 13 resume los parámetros farmacocinéticos medios después de la administración de las formulaciones estudiadas a los perros beagle macho dosis de 40 mg/kg ($n = 4$). La Figura 13 representa gráficamente la concentración plasmática de KD025 en función del tiempo durante un período de recopilación de datos de veinticuatro para los siguientes grupos de perros: Grupo A = formulación de comprimidos en ayunas; Grupo D = formulación de F2 en ayunas (20:80 KD025: PVPVA); Grupo F = formulación de comprimidos posprandial; y Grupo I = F2 posprandial (20:80 KD025:PVPVA).

15

20

25

30

30

25

20

15

10

5

Tabla 13: *Parámetros farmacocinéticos promedio en plasma después de la administración PO de 1000 mg/ perro a perros Beagle*

		ABC (0-36h) [h*ng/mL]			C _{máx} [ng/mL]			T _{máx} [h]	Biodisponibilid ad relativa	Efecto de los alimentos
Condicione s	Formulaci ón	Medi a	DesvE st	%C V	Medi a	DesvE st	%C V	T _{máx}	ABC relación formulación frente al comprimido	ABC relación posprandial frente a ayunas
Ayunas	Comprimid o	3227 6	31304	97.0	2842	2358	83.0	8.0±4.9	N/A	N/A
Ayunas	Base libre	5699	5347	93.8	683	642	94.0	8.0± 6.7	0.18	N/A
Ayunas	F 1	1079 4	5537	51.3	1883	1032	54.8	5.50±1.0 0	0.33	N/A
Ayunas	F 2	1954 8	6465	33.1	2915	843	28.9	6.00± 0.00	0.61	N/A
Ayunas	F 3	5841	5418	92.8	809	556	68.7	5.50± 2.52	0.18	N/A
Posprandi al	Comprimid o	4334 0	13176	30.4	4773	1571	32.9	6.50± 1.00	N/A	1.34

30		25		20		15		10		5
Posprandi al	Base libre	1880 5	12064	64.2	2103	592	28.2	8.0± 6.7	0.43	3.30
Posprandi al	F 1	2933 1	5373	18.3	2883	237	8.2	5.00±1.1 5	0.68	2.72
Posprandi al	F 2	3634 2	12177	33.5	3100	231	7.5	10.0± 6.3	0.84	1.86
Posprandi al	F 3	2790 8	4021	14.4	2465	522	21.2	4.50± 1.00	0.64	4.78

Al comparar las formulaciones de la dispersión sólida de F1, F2 y F3 con el comprimido, se descubrió sorprendentemente que F2 (20:80 KD025:PVPVA) superó a las otras formulaciones (PPPEG). Para F2, se observó que la $C_{m\acute{a}x}$ media de los grupos en ayunas y posprandiales era similar, es decir, de 2915.0 ng/mL para el grupo en ayunas y 3100 ng/mL para el grupo posprandial. Por el contrario, la $C_{m\acute{a}x}$ media del estado en ayunas del comprimido de referencia fue significativamente diferente de la del estado posprandial, es decir, 2842 ng/mL para el grupo en ayunas y 4773 ng/mL para el grupo posprandial. Este control mejorado sobre la $C_{m\acute{a}x}$ con el belumosudil amorfo puede ser ventajoso desde una perspectiva farmacocinética.

Además, el grupo en el que se estudió F2 (KD025:PVPVA) demostró una menor variabilidad caracterizada por el % de CV ($100 \times \text{DesvEst}/\text{media}$), en comparación con el comprimido de referencia. En condiciones de ayuno, se observó que el % de CV de la formulación de F2 era de 28.9 mientras que para el comprimido era de 83.0. En comparación con la condición en ayunas, el porcentaje de variabilidad fue incluso menor con un 7.5% de CV para la formulación de F2 y un 32.9 para el comprimido de referencia. En resumen, en términos de $C_{m\acute{a}x}$, la formulación de la dispersión sólida de F2 (20:80 KD025:PVPVA) redujo la variabilidad entre sujetos y minimizó el efecto posprandial. El ABC observada con la formulación de F2 fue ligeramente inferior al comprimido de referencia real; sin embargo, la variabilidad se controló mejor. En condiciones de ayuno, la variabilidad del ABC mejoró usando el % de CV para F2 (20:80 KD025:PVPVA) (33.1) en comparación con el comprimido (97.0). En resumen, el uso de la formulación de la dispersión sólida de F2 fue sorprendentemente eficaz para lograr una variabilidad mínima, y el efecto de los alimentos para F2 fue menor que con el comprimido de base libre. Durante el estudio de este Ejemplo, no se observaron efectos adversos para los animales durante o después del estudio.

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