

FORMATO 2

LA LEY DE PATENTES DE 1970

(39 DE 1970)

&

EL REGLAMENTO DE PATENTES DE 2003

MEMORIA DESCRIPTIVA COMPLETA

(VER SECCIÓN 10 Y REGLA 13)

1. TÍTULO DE LA INVENCION:

“COMPOSICIÓN ORAL SÓLIDA DE OLAPARIB Y SUS SALES”

2. SOLICITANTE:

(a) NOMBRE **BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD.**
(b) NACIONALIDAD UNA COMPAÑÍA INDIA
(c) DIRECCIÓN 407-408, SHARDA CHAMBERS,
NEW MARINE LINES,
MUMBAI- 400020,
MAHARASHTRA, INDIA.

3. PREÁMBULO DE LA DESCRIPCIÓN:

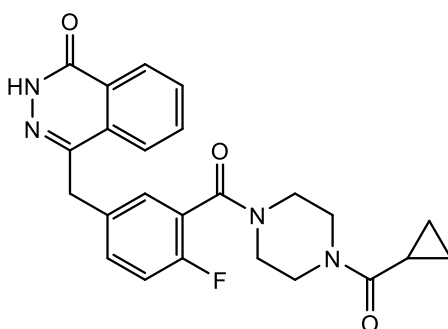
La siguiente memoria descriptiva describe de manera particular la invención y la forma en que debe llevarse a cabo.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una novedosa composición farmacéutica en forma de dosificación oral sólida de olaparib o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y a un proceso de preparación de la misma. La composición de olaparib, que contiene uno o más polímeros de matriz, proporcionada por la presente invención, presenta un excelente perfil de disolución in vitro, es segura y estable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Olaparib es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) utilizado para el tratamiento del cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de páncreas y cáncer de próstata. El nombre químico de olaparib es 4-(3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona y, estructuralmente, olaparib se representa como sigue:



OLAPARIB

El olaparib se divulga en la Patente Estadounidense No. 8475842 y se comercializa bajo la marca Lynparza®, que es una tableta recubierta con película, donde dicha patente divulga una composición farmacéutica de liberación inmediata de olaparib en forma de dispersión sólida, la cual se prepara mediante evaporación de disolventes (método de secado por aspersión) o extrusión por fusión en caliente, en donde la composición contiene olaparib en forma amorfa, junto con un polímero de matriz, un polímero de copovidona, cuya relación en peso de olaparib a polímero está en el rango entre 1:2 a 1:4. La patente estadounidense No. 8475842 indica que, inesperadamente, la povidona no proporcionó una

formulación de dispersión sólida estable para el Olaparib y que 2. Las dispersiones sólidas producidas utilizando un polímero povidona relativamente higroscópico, tendían a cristalizar al almacenarse a 40 °C y 75 % de humedad relativa, lo que reducía la velocidad de disolución.

El documento US20200108008 divulga una composición farmacéutica oral de olaparib de liberación sostenida y controlada que contiene un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, como povidona, para una mejor disolución, donde la composición se presenta en forma de dispersión sólida que contiene olaparib, un polímero de matriz como povidona y otros aditivos como surfactantes, un lubricante, sílice coloidal, un plastificante, y similares.

El documento US10662178 divulga una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de olaparib junto con alcohol bencílico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición se presenta en forma de tableta o cápsula.

El documento EP4079295 divulga una composición de dispersión sólida oral amorfa de olaparib, en la cual la composición contiene un copolímero de polimetacrilato, donde el copolímero polimetacrilato es poli(butil metacrilato co-(2-dimetilaminoetilo) metacrilato-co-metil metacrilato).

El documento CN104434809 divulga un agente de partículas de dispersión sólida de olaparib que comprende Olaparib, povidona y composiciones lubricantes.

La técnica anterior descrita anteriormente divulga la preparación de dispersión sólida de olaparib utilizando una gran cantidad de polímeros como adyuvante para mejorar la biodisponibilidad del fármaco, y el paciente presenta el problema de la comodidad de administración durante la misma. Por lo tanto, persiste la necesidad de una formulación de dispersión sólida de olaparib, donde la cantidad de adyuvantes utilizados en la formulación puede disminuir y la formulación permanece estable con una disolución mejorada, y que aumenta la comodidad de la medicación para los pacientes. Los inventores de la presente invención resolvieron el problema mediante el uso sinérgico de una mezcla o mezcla de

polímeros en la presente invención, lo que mejora significativamente el comportamiento de disolución del ingrediente activo, es decir, olaparib, y, por lo tanto, reduce la cantidad de excipientes utilizados y mejora la biodisponibilidad de los ingredientes activos y facilita su producción industrializada.

Las referencias a la técnica anterior mencionadas describen diferentes composiciones que comprenden Olaparib. Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar formulaciones alternativas que contengan Olaparib. Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que una composición en tabletas que comprende una composición de olaparib contiene uno o más polímeros de matriz. La presente invención presenta un excelente perfil de disolución in vitro y es segura y estable.

Existe la necesidad de proporcionar composiciones de dispersión orales y sólidas de olaparib que contengan un polímero de matriz con mejor biodisponibilidad, estabilidad y carga farmacológica en comparación con otras composiciones en tabletas de Olaparib. La presente invención también se refiere a un proceso para preparar estas novedosas composiciones farmacéuticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición de dispersión sólida de olaparib en forma de tableta, en donde la composición contiene olaparib, uno o más polímeros de matriz y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición de dispersión sólida de olaparib junto con un polímero de matriz y povidona, incluyendo, entre otras, Povidona K12, Povidona K90, Povidona K25, Povidona K30, povidona 12PF, povidona 17PF o povidona K25 y en otra modalidad la relación en peso de olaparib a polímero se encuentra en el rango de 1: ≥ 4 .

En otra modalidad, la presente invención implica una composición de dispersión sólida de olaparib junto con un polímero de matriz, donde dicho polímero es un polímero hidrófilo con una temperatura de transición vítrea de entre 40 °C y 100

°C, que incluye, entre otros, un copolímero de polivinil caprolactama / acetato de polivinilo / polietilenglicol (soluplus) y/o copolímeros a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, y donde la relación en peso de olaparib a polímero se encuentra en cualquier rango.

En otra modalidad, la presente invención implica una composición de dispersión sólida de olaparib junto con una matriz polimérica que incluye, entre otros, copovidona, ftalato de hipromelosa (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCP), ftalato de HPMC HP-50, HPMC E6, acetato succinato de hipromelosa (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCAS), -2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD), hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), polimetacrilatos (poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo 1:1; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1), hidroxipropilcelulosa (HPC) y ftalato de acetato celulosa (CAP), y donde la relación en peso de olaparib a polímero está dentro de cualquier rango.

En otra modalidad, la composición de dispersión sólida de olaparib o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluye, entre otros, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, acondicionadores de flujo de sílice, antiadherentes, deslizantes, potenciadores de la solubilidad y/o agentes de recubrimiento y/o agentes colorantes.

En otra modalidad, los métodos para preparar la composición de dispersión sólida de olaparib o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, granulación acuosa, método de amasado, evaporación de disolventes, secado por pulverización, liofilización, fluido supercrítico, coprecipitación y electrohilado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: ilustra el perfil de disolución in vitro del producto de la presente invención con el producto de referencia (tableta Lynparza® de 150 mg) a 100 RPM en 900 mL de tampón fosfato, pH 6.8, utilizando el aparato de Cesta a $(37 \pm 0,5)$ °C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La naturaleza de la invención se describe claramente en la memoria descriptiva. La invención consta de varios componentes, los cuales se describen con claridad en la memoria descriptiva. A continuación, se divulgará la presente invención mediante la descripción de ciertas modalidades preferidas y opcionales para facilitar diversos aspectos de la misma.

La presente invención divulga un método para preparar una dispersión sólida que comprende las etapas de disolver el fármaco y el polímero en un disolvente común y evaporar el disolvente. El disolvente se selecciona cuidadosamente de acuerdo con el polímero utilizado. Ejemplos de disolventes son: acetona, acetona/diclorometano, metanol/diclorometano, acetona/agua, acetona/metanol, acetona/etanol, diclorometano/etanol o etanol/agua. Los métodos para evaporar el disolvente incluyen el secado al vacío, el secado por pulverización, el secado en bandeja, la desecación por congelación u otras técnicas de secado, la evaporación rotatoria, la liofilización y la evaporación en película fina. Alternativamente, la eliminación del disolvente puede lograrse mediante congelación criogénica seguida de liofilización.

En un aspecto de la presente invención, uno o más rellenos incluyen, entre otros, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa), sulfato de calcio, xilitol y lactitol.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más agentes canalizadores incluyen, entre otros, manitol, cloruro de sodio, azúcares, poliol y EMDEX® (glucosa monohidrato y diferentes polisacáridos derivados del almidón).

En otro aspecto de la presente invención, uno o más aglutinantes incluyen, entre otros, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma arábiga, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes de cera, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolividona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP) y alginato de sodio.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más desintegrantes incluyen, entre otros, polímeros reticulados, incluyendo polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica) y almidón modificado glicolato de almidón sódico.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más lubricantes incluyen, entre otros, estearato de magnesio, lauril estearato de magnesio, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, benzoato de potasio, benzoato de sodio, ácido mirístico, ácido palmítico, aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado, triglicéridos de cadena media, poloxámero, polietilenglicol y talco.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más conservantes incluyen, entre otros, benzoato de sodio, EDTA, ácido sórbico y parabenos.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más estabilizadores incluyen, pero no se limitan a, PVP (Povidona), PVA (alcohol Polivinílico), PEG (polietilenglicol), HPMC (hipromelosa), HPC (hidroxipropilcelulosa) y HEC (hidroxietilcelulosa).

En otro aspecto de la presente invención, uno o más antioxidantes incluyen, entre otros, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), metabisulfito de sodio (SMB), galato de propilo (PG) y cisteína (CYS).

En otro aspecto de la presente invención, uno o más antiadherentes incluyen, entre otros, Tween®-80 (Polisorbato-80), lauril sulfato de sodio (dodecil sulfato de sodio), Labrafil® (aceites PEGilados) y Labrasol® (glicéridos caprílicos/cápricos PEGilados).

En un aspecto de la presente invención, uno o más deslizantes incluyen, entre otros, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y sílice.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más potenciadores de la solubilidad incluyen, entre otros, aluminometasilicato de magnesio, sepiatrap 80 o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más agentes de recubrimiento incluyen, entre otros, Opadry, alcohol polivinílico (PVA), Eudragit® EPO, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero PVA-PEG).

En otro aspecto de la presente invención, uno o más agentes colorantes incluyen, entre otros, óxido férrico rojo, óxido de titanio, óxido de plomo, sulfato de cobre y negro de humo.

En otro aspecto de la presente invención, olaparib o sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en una cantidad del 10 al 50 %, más preferentemente del 15 al 45 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, el polímero de la composición está presente en una cantidad del 1 al 95 %, más preferentemente del 2 al 85 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más rellenos en la composición está presente en una cantidad de 1 a 70 %, más preferentemente de 3 a 7 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más aglutinantes en la composición está presente en una cantidad de 2 a 40 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más desintegrantes en la composición está presente en una cantidad de 1 a 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más lubricantes en la composición está presente en una cantidad de 0.5 a 3 %, más preferentemente de 0.5 a 3 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más conservantes en la composición está presente en una cantidad de 0.02 a 0.5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más estabilizantes en la composición está presente en una cantidad de 0.5 a 10 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más antioxidantes en la composición está presente en una cantidad de 0.05 a 0.9 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más antiadherentes en la composición está presente en una cantidad de 5 a 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más deslizantes en la composición está presente en una cantidad de 0.5 a 3.0 %, más preferentemente de 0.5 a 1.5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto de la presente invención, uno o más agentes de recubrimiento de película en la composición está presente en una cantidad de 1 a 3 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición oral sólida de olaparib mediante la técnica de secado por aspersión:

- a) preparar una dispersión sólida de olaparib con uno o más polímeros de matriz mediante disolvente,

- b) secar por aspersión la dispersión sólida de olaparib para la eliminación de disolventes mediante un equipo de secado por aspersión,
- c) tamizar la dispersión sólida de olaparib conjuntamente con los excipientes de carga y el deslizante,
- d) tamizar el lubricante,
- e) precomprimir el material tamizado de la etapa (c) en una mezcladora y lubricar la mezcla con el lubricante de la etapa (d),
- f) precomprimir y triturar,
- g) mezclar y lubricar con lubricante,
- h) comprimir para formar una tableta,
- i) recubrir con un agente de recubrimiento en agua purificada para formar una tableta recubierta con película.

Los inventores de la presente invención han logrado sorprendentemente una mejor integridad de la composición y una mejora en el perfil de liberación cuando la mezcla de uno o más polímeros se encuentra en una proporción de 1: ≥ 4 . La adición de uno o más polímeros, preferentemente en una proporción de 1: ≥ 4 , para la preparación de la composición mejora el perfil de liberación y la solubilidad, y el perfil de disolución fue similar al del producto de referencia (tableta Lynparza® de 150 mg).

El término administración “oral” significa que el agente activo se encuentra en una formulación diseñada para ser ingerida, es decir, diseñada para ser administrada al sistema gastrointestinal para su absorción.

El término “composición oral sólida” comprende cápsulas, tabletas (tabletas recubiertas con película, tabletas de liberación controlada, tabletas de liberación modificada, de liberación prolongada, de liberación retardada, de liberación inmediata, etc.), microtabletas, polvos, gránulos y pellets. Las cápsulas utilizadas como forma de dosificación oral pueden ser cápsulas blandas o duras, aunque la forma de dosificación oral de la presente invención es la tableta.

El término “% p/p” se refiere al valor relativo al peso total de los gránulos o al peso total de la composición farmacéutica y “% v/v” se refiere al porcentaje de volumen por volumen total.

La composición farmacéutica de la presente memoria descriptiva es estable durante toda su vida útil tras someterse a estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo.

La presente invención se ha descrito únicamente a modo de ejemplo. Cabe destacar que las modificaciones comprendidas en el alcance y espíritu de las reivindicaciones, que serían obvias para un experto en la técnica a partir de la descripción del presente documento, también se consideran incluidas en el alcance de esta invención. El alcance de la invención no está limitado en modo alguno por el ejemplo descrito.

EJEMPLO 1:

Tabla 1: Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K12 PF (relación de API a polímero: 1:4.5)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	
Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	18.18
2	Povidona K12 PF	675.00	81.82
3	Metanol	q.s	-
4	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		825.00	100.00
Materiales intragranulares			
5	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
6	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
7	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			

8	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
9	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 2:

Tabla 2: Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 (relación de API a polímero: 1:4,5)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	
Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	18.18
2	Povidona K30	675.00	81.82
3	Metanol	q.s	-
4	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		825.00	100.00
Materiales intragranulares			
5	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
6	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
7	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			
8	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
9	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 3:

Tabla 3: Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 con Povidona K90 (relación API a polímero: 1:4.5)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	

Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	18.18
2	Povidona K30	658.12	79.77
3	Povidona K90	16.88	2.05
4	Metanol	q.s	-
5	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		825.00	100.00
Materiales intragranulares			
6	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
7	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
8	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			
9	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
10	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 4:

Tabla 4: Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 con Povidona K90 (relación API a polímero: 1:4.5)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	
Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	18.18
2	Povidona K30	641.25	77.73
3	Povidona K90	33.75	4.09
4	Metanol	q.s	-
5	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		825.00	100.00
Materiales intragranulares			

6	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
7	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
8	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			
9	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
10	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 5:

Tabla 5: Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 con Povidona K90 (relación API a polímero: 1:4.5)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	
Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	18.18
2	Povidona K30	641.25	77.73
3	Povidona K90	33.75	4.09
4	Metanol	q.s	-
5	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		825.00	100.00
Materiales intragranulares			
6	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
7	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
8	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			
9	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
10	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 6:**Tabla 6:** Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 con Povidona K90 (relación API a polímero: 1:4.0)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	
Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	20.00
2	Povidona K30	570.00	76.00
3	Povidona K90	30.00	4.00
4	Metanol	q.s	-
5	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		750.00	100.00
Materiales intragranulares			
6	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
7	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
8	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			
9	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
10	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 7:**Tabla 7:** Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 con Povidona K90 (relación API a polímero: 1:3.0)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	%p/p
		150 mg	
Solución aglutinante			
1	Olaparib	150.00	25.00
2	Povidona K30	427.00	71.25

3	Povidona K90	22.50	3.75
4	Metanol	q.s	-
5	Diclorometano	q.s	-
Peso total de dispersión		825.00	100.00
Materiales intragranulares			
6	Material secado por aspersión de olaparib	825.00	91.67
7	Manitol (200 SD)	52.50	5.83
8	Dióxido de silicio coloidal	9.00	1.00
Lubricación (Precompresión)			
9	Fumarato de estearilo de sodio	4.50	0.50
Lubricación			
10	Fumarato de estearilo de sodio	9.00	1.00
Peso total de la tableta recubierta		900.00	100.00

EJEMPLO 8:

Tabla 8: Preparación de tabletas que contienen Olaparib y Povidona K30 con Povidona K90 (relación API a polímero: 1:4.0)

Sr. No.	Ingredientes	Mg/Tableta	Mg/Tableta	%p/p
		100 mg	150 mg	
Solución aglutinante				
1	Olaparib	100.00	150.00	20.00
2	Povidona K30	380.00	570.00	76.00
3	Povidona K90	20.00	30.00	4.00
4	Metanol ^{\$}	q.s	q.s	-
5	Diclorometano ^{\$}	q.s	q.s	-
Peso total de dispersión		500.00	750.00	100.00
Materiales intragranulares				
6	Material secado por aspersión de olaparib	500.00	750.00	92.59
7	Manitol (200 SD)	25.00	37.50	4.63
8	Dióxido de silicio coloidal	6.00	9.00	1.11
Lubricación (Precompresión)				

9	Fumarato de estearilo de sodio	3.00	4.50	0.56
Lubricación				
10	Fumarato de estearilo de sodio	6.00	9.00	1.11
Peso total de la mezcla lubricada		540.00	810.00	100.00
Recubrimiento de película				
11	Opadry AMB II 88ZA540003 Pink	12.15	18.23	-
12	Agua purificada	q.s	q.s	-
Peso total de las tabletas recubiertas		552.15	828.23	-

ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

La velocidad de disolución es una propiedad crítica, requisito previo para la forma de dosificación final. Se estudió el perfil de disolución comparativo del producto de la presente invención con un producto de referencia. Se encontró que la disolución de la presente invención frente al producto de referencia era comparable. Se logró una liberación completa y, por lo tanto, una mejora de la solubilidad.

El estudio de la disolución de la dosificación farmacéutica de la presente invención se realizó mediante HPLC. El método de disolución empleado en la presente invención es el Aparato I USP con dispositivo de inmersión a 100 RPM en 900 mL de tampón de fosfato, pH 6.8, con un aparato de cesta a $(37 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$. Se tomaron muestras a los 10, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. La muestra se filtró a través de un filtro de jeringa de $0.45 \mu\text{m}$, se transfirió a viales de HPLC y se analizó por HPLC. La Tabla 9 muestra los datos comparativos de disolución de la tableta de Olaparib del producto de referencia frente al producto de la presente invención.

Tabla 9: Estudio comparativo de disolución de la tableta de Olaparib de la presente invención con el producto de referencia.

Prueba	Producto de referencia Lynparza (Olaparib) 150 mg	Ejemplo 6 y 8 API: Povidona K30/K90 – (1:4.0)	Ejemplo 4 API: Povidona K30/K90 – (1:4.5)
Tiempo(min)	% de liberación del fármaco	% de liberación del fármaco	% de liberación del fármaco
10	14.40	14.90	18.00
15	25.02	26.90	30.00
30	53.86	56.90	59.20
45	76.66	76.50	78.60
60	90.72	86.40	89.60
90	94.73	91.14	95.20
Rec	93.99	90.76	95.00
F2	--	78.36	70.41

*Factor de similitud: El valor de F2 entre 50 y 100 establece la uniformidad de los dos perfiles de disolución. Los parámetros físicos de las tabletas resultaron satisfactorios. Se observó una erosión lenta y uniforme hasta 35 minutos.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que las tabletas de Olaparib de la presente invención se disolvieron rápida y completamente inicialmente en comparación con el producto de referencia. Las tabletas de Olaparib de la presente invención se disolvieron rápida y completamente incluso después de 6 meses al ser probadas con el Aparato USP (I) en comparación con el producto de referencia del innovador. Un aumento en la solubilidad y las velocidades de disolución conduce a una mejora consistente y uniforme en la biodisponibilidad del fármaco.

La composición de acuerdo con la presente invención se sometió a estudios de estabilidad en condiciones de análisis de estabilidad de 40 °C ± 2 °C y una

humedad relativa del 75 % $\pm$ 5 %. Las tabletas de Olaparib de la presente invención son adecuadamente estables, según los requisitos generales de estabilidad en dichas condiciones. Además, las tabletas de Olaparib de la presente invención también son estables en condiciones de estabilidad acelerada.

La presente invención es estable durante el almacenamiento a largo plazo. La composición es estable y el Estudio de estabilidad de las tabletas recubiertas con película con Povidona K30 y Povidona K90 (relación 1:4.0) se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Estudio de estabilidad de la Tableta de Olaparib de la presente invención

Estación de estabilidad	Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 6
Condición	Inicial	40°C/75%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH
Ensayo (%)	99.05	103.9	95.47	NA
Impureza 1	0.071	0.00	0.00	0.00
Impureza 2	ND	0.00	0.07	0.06
Impureza 3	ND	0.00	0.00	0.01
Máximo único desconocido	0.03	0.04	0.04	0.04
Total (NMT 2.0%)	0.16	0.17	0.25	0.26
Disolución pH 6.8, 900 ml, Cesta, 100 RPM, USP-I	92.40	90.80	90.34	93.22

*ND = No detectado

Como se indica en la tabla anterior, el resultado del estudio de estabilidad establece que la composición de Olaparib, de acuerdo con la presente invención, exhibe una excelente estabilidad de almacenamiento.

Los inventores de la presente invención realizaron estudios de desintegración y disolución con otros polímeros mediante la técnica de secado por aspersión, los cuales resultaron insatisfactorios. No se logró un perfil de disolución satisfactorio ni una mejora de la solubilidad como se muestra a continuación.

Tabla 11: Olaparib y Soluplus (relación API/polímero: 1:2.57)

Prueba	Resultados
Ensayo	100.04%
Disolución (Medio para cápsulas de gel blando de Olaparib)	
Tampón de fosfato pH 6.8, Cesta, 100 RPM, 900 mL	
Tiempo (min)	% Liberación del fármaco
30	5.68
60	10.89
Rec	19.63

Tabla 12: Olaparib y Soluplus con Polisorbato 80 (relación API a polímero: 1:1.5)

Prueba	Resultados
Ensayo	NA
Disolución (Medio para cápsulas de gel blando de Olaparib)	
Tampón de fosfato pH 6.8, Cesta, 100 RPM, 900 mL	
Tiempo (min)	% Liberación del fármaco
30	21.73
60	37.77
Rec	73.44

Tabla 13: Olaparib y Soluplus con Polisorbato 80 (relación API/polímero: 1:2.25)

Prueba	Resultados
Ensayo	95.45
Disolución (Medio para cápsulas de gel blando de Olaparib)	
Tampón de fosfato pH 6.8, Cesta, 100 RPM, 900 mL	
Tiempo (min)	% Liberación del fármaco
30	30.92
60	43.49

60	81.62
Rec	NA

Tabla 16: Olaparib y HPMC (relación API a polímero: 1:1.5)

Prueba	Resultados
Ensayo	NA
Disolución (Medio para cápsulas de gel blando de Olaparib)	
Tampón de fosfato pH 6.8, Cesta, 100 RPM, 900 mL	
Tiempo (min)	% Liberación del fármaco
10	17.97
15	24.83
30	42.80
45	58.11
60	70.86
Rec	NA

La invención descrita en este documento comprende diversos objetos, como se mencionó anteriormente, y su descripción en relación con las características, composiciones y el proceso adoptado. Si bien estos aspectos se destacan en la invención, cualquier variación de la invención descrita anteriormente no debe considerarse una desviación del espíritu y alcance de la invención tal como se describe.

Los ejemplos mencionados se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no limitan en modo alguno la presente invención.