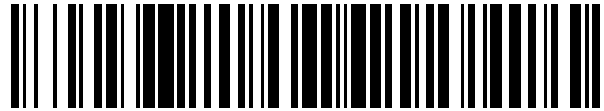


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 846 776**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015 PCT/US2015/000303**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16105531**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015 E 15826209 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3236953**

54 Título: **Dosificación específica del sitio de un inhibidor de BTK**

30 Prioridad:

**24.12.2014 US 201462096809 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.07.2021**

73 Titular/es:

**PRINCIPIA BIOPHARMA INC. (100.0%)  
220 E. Grand Ave.  
S. San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**NUNN, PHILIPP;  
BERNER, BRET y  
MASJEDIZADEH, MOHAMMAD**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 846 776 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dosificación específica del sitio de un inhibidor de BTK

5 **Campo**

En la presente descripción se describen formulaciones y métodos para la administración específica del sitio del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El Compuesto (I) es un potente inhibidor de BTK y, por tanto, puede ser útil para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

10 **Antecedentes**

Los agentes terapéuticos pueden administrarse a los pacientes por diversas rutas diferentes tales como la administración oral, tópica, intravenosa, subcutánea, inhalación, etc. La dosificación oral de los agentes terapéuticos es la forma de administración más ampliamente preferida y ofrece múltiples ventajas sobre otras rutas de administración. Los fármacos administrados oralmente se autoadministran con facilidad, dando como resultado un mayor cumplimiento terapéutico del paciente y evitando la necesidad de dispositivos de administración especializados para terapias inyectables o inhaladas, o la administración en un escenario terapéutico. Típicamente, es la ruta más segura para introducir un fármaco en el cuerpo, ya que no requiere dispositivos complicados o punción de superficies corporales o membranas. De forma adicional, la dosificación se controla fácilmente, lo que pueden suponer un desafío para otros modos de administración tales como las terapias inhaladas.

A pesar de numerosas ventajas, la obtención de niveles en circulación adecuados y consistentes de fármaco con dosificación oral puede constituir un reto debido a, entre otros, la baja solubilidad en medio acuoso, disolución lenta en fluidos biológicos, baja estabilidad del fármaco a pH fisiológico, permeación baja a través de biomembranas, metabolismo presistémico extenso, absorción sistémica inadecuada o inconsistente entre individuos o entre regiones específicas del sistema gastrointestinal. Adicionalmente, la absorción del fármaco puede variar de una terapia a otra, y depende de numerosos factores tales como si el paciente está alimentado o en ayunas en el momento de la administración o si el fármaco se toma junto con otros medicamentos. Desde un punto de vista de seguridad, minimizar el requisito de dosificación total para la eficacia, así como reducir la variabilidad en la absorción, deberían permitir menos efectos adversos no deseados. Por lo tanto, es muy deseable los métodos específicos para la administración de un medicamento oral que permita una exposición eficaz y consistente de la medicación.

Por ejemplo, las moléculas de fármaco covalentes reversibles, es decir, fármacos que contienen un aceptor de Michael con un segundo grupo captador de electrones, pueden mostrar una biodisponibilidad deficiente o retardada para la absorción sistémica cuando el fármaco se administra por vía oral, que se puede manifestar por valores de ABC y/o  $C_{m\acute{a}x}$  de plasma bajo que resultan en una eficacia subóptima in vivo. La baja biodisponibilidad de esta nueva clase de fármacos se puede atribuir, en parte, a la reactividad de los restos aceptores de Michael covalentes reversibles de estos fármacos. En consecuencia, limitar la exposición de los fármacos covalentes reversibles al estómago, donde se produce la combinación de pH bajo y enzimas digestivas o metabólicas y otras fuentes de tiol, puede dar como resultado un aumento significativo en la exposición sistémica del fármaco.

Además, la expresión de enzimas metabolizantes, tales como cisteína proteasas, mucinas, transportadores y moléculas del estómago que contienen tiol reactivo, tales como glutatión, puede contribuir también a la baja biodisponibilidad oral de fármacos que contienen aceptores de Michael covalentes reversibles (véase Johnson D. S., y col., *Future Med Chem.* 2010 1 Junio; 2(6):949-964 y M. Potashman de H, y col. *J. Med. Chem.*, vol 52, n°. 5. Págs. 1231-1246). Por ejemplo, la combinación de enzimas digestivas, tales como cisteína proteasa, pepsina, transportadores y enzimas metabolizantes, tales como las enzimas CYP de la mucosa gástrica, pueden dar como resultado un pH bajo en la transformación química y/o metabólica elevada de los aceptores de Michael covalentes reversibles e irreversibles. En consecuencia, al evitar la exposición de los fármacos covalentes reversibles al estómago, donde se produce la combinación de pH bajo y enzimas digestivas o metabólicas y otras fuentes de tiol, puede dar como resultado un aumento significativo en la exposición sistémica del fármaco. Además, evitando la exposición al estómago se pueden reducir o eliminar por completo los posibles efectos secundarios adversos de los mismos fármacos, tales como la diarrea y la emesis, comúnmente denominada vómito.

55 **Sumario**

El Compuesto (I), un inhibidor de BTK, y actualmente en desarrollo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, se describe en el Ejemplo 31 de la solicitud PCT Núm. PCT/US2013058614 presentada el 6 septiembre de 2013. Aunque es razonablemente soluble en cantidad superior a 10 % (p/v) a pH bajo, el Compuesto (I) presentó baja biodisponibilidad medida como ABC (área bajo la curva) cuando se administró por vía oral (en ratas. Cuando se administró una solución a ratas por sonda oral según el Ejemplo 11 siguiente, las ABC variaron de 668 a 1640 ng/ml y mostraron una alta variabilidad de la exposición.

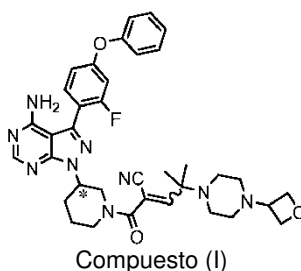
65

Para aumentar la biodisponibilidad y disminuir la variabilidad, los solicitantes evaluaron el impacto de diferentes estrategias de dosificación gastrointestinal específicas del sitio para el Compuesto (I) según se determina mediante el ABC como se describe en el Ejemplo 11, más adelante. El valor inicial para las comparaciones es el ABC obtenido mediante la dosificación por sonda oral anterior. Se ha descubierto sorprendentemente que la administración del Compuesto (I) por cánula intraduodenal (ID) en la formulación anterior proporcionó un aumento de aproximadamente 2 veces en el ABC (994 aumentó hasta 1780 ngh/ml) en comparación con la dosificación oral del Compuesto (I) por sonda gástrica. Al evitar la parte inicial del intestino delgado dosificando el Compuesto (I) por cánula intrayeyúnica (IJ), se observó un aumento de 10 a 40 veces en el ABC en comparación con la sonda oral (ABC de 14.400 y 26.800 ng h/ml para la dosificación IJ). Además, la dosificación IJ produjo menos variabilidad en la exposición en plasma entre animales, especialmente cuando se comparó con la sonda oral mencionada anteriormente, se produjo una mejora de 3-10 veces en la desviación estándar y fue metabólicamente más estable cuando se administró IJ. Las diferencias de esta magnitud no son típicas para los fármacos administrados por vía oral. Por lo tanto, se puede lograr un aumento deseable en la exposición y una reducción en la variabilidad al liberar el Compuesto (I) más abajo en el tracto intestinal.

Por consiguiente, entre los diversos aspectos de la presente descripción, se puede mencionar el suministro de ciertos métodos para la administración específica del sitio así como formulaciones sitio del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para aumentar la biodisponibilidad oral del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona una forma farmacéutica oral sólida, que es típicamente un comprimido o cápsula, que comprende:

- (A) un material de núcleo que comprende el isómero (E), el isómero (Z), o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo, (S)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo, o una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo (Compuesto (I)) que tiene la estructura:



donde \*C es un centro estereoquímico;  
y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- (B) un recubrimiento entérico;  
(C) un subrecubrimiento bajo el recubrimiento entérico, en donde el subrecubrimiento:  
(1) es un polímero erosionable soluble en agua o hidrófilo; siendo dicho polímero un polímero de bajo peso molecular seleccionado de hidroximetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidonas, polisacáridos, un derivado de polisacárido, alcoholes polivinílicos, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG) y un copolímero de bloque de PEG-PPG; o  
(2) comprende una composición insoluble en agua que comprende: (i) partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales en la composición insoluble en agua; o (ii) partículas hidrófilas insolubles en agua que producen el hinchamiento del subrecubrimiento cuando entran en contacto con un medio acuoso; y  
(D) un excipiente farmacéuticamente aceptable,  
en donde la forma farmacéutica oral sólida tiene un inicio de la liberación del Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la porción yeyuno-ileal del intestino de un mamífero después de la administración; y  
en donde la forma farmacéutica oral sólida libera al menos 80 % del Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en 120 minutos, en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de 6,4 a 7,4.

En un segundo aspecto, se proporciona una forma farmacéutica oral sólida según la invención para usar en un método para tratar una enfermedad que puede tratarse por la inhibición de BTK en un paciente con una necesidad reconocida del mismo, en donde dicho método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del segundo aspecto, el mamífero que necesita dicho tratamiento para la enfermedad padece una enfermedad autoinmune, p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica, poliarteritis nodular, lupus cutáneo, forma cutánea de esclerosis sistémica (CREST), esclerosis sistémica, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, crioglobulinemia, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, urticaria AI, nefropatía por IgA, inflamación intestinal (tal como colitis ulcerosa), artritis, lupus, incluyendo nefritis por lupus, artritis reumatoide, artritis sorriásica, artrosis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, granulomatosis con poliangitis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, xeroftalmia de Sjogren, xeroftalmia no de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclon-mioclono, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune, soriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, enfermedad ampollosa como pénfigo vulgar, penfigoide o vulvodinia. En otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad es artritis reumatoide o artritis psoriásica. En otra realización adicional, la enfermedad autoinmune es lupus, pénfigo vulgar, granulomatosis con poliangitis o artritis reumatoide.

En otra realización del segundo aspecto, el mamífero que necesita tratamiento para dicha enfermedad padece una dolencia o enfermedad heteroinmune, p. ej., enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergia, hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

En otra realización adicional del segundo aspecto, el mamífero que necesita tratamiento para dicha enfermedad padece una enfermedad inflamatoria, p. ej., asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis, preferiblemente asma o uveítis.

En otra realización más del segundo aspecto, el mamífero que necesita tratamiento para dicha enfermedad padece una enfermedad inflamatoria de la piel, tal como dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, y lesiones psoriásicas cicatrizales en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos.

En otra realización más del segundo aspecto, el mamífero que necesita tratamiento para dicha enfermedad padece un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, chronic lymphocytic lymphoma (linfoma linfocítico crónico - CLL), leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, B-ALL, B-ALL positivo de cromosoma de Filadelfia, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, small lymphocytic lymphoma (linfoma linfocítico de células pequeñas - SLL), mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células de la corteza cerebral, linfoma de linfocitos B grandes mediastinales (tímicos), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, leucemia/linfoma de burkitt o granulomatosis linfomatoide.

En otra realización más del segundo aspecto, el mamífero que necesita tratamiento para dicha enfermedad padece un trastorno tromboembólico, p. ej., infarto de miocardio, angina pectoris, reoclusión posterior a angioplastia, restenosis posterior a angioplastia, reoclusión posterior a bypass aortocoronario, restenosis posterior a bypass aortocoronario, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

En cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas descritas en la presente descripción, la forma farmacéutica de la presente descripción puede administrarse con otro agente antiinflamatorio, inmunosupresor o antineoplásico. En una realización, el al menos un agente adicional se puede elegir de alentuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino, tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecano, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, paclitaxel, Taxol™, docetaxol, temozolomida, tioguanina y clases de fármacos, incluyendo hormonas (un antiandrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones, tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas, tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides, tales como tretinoína, inhibidores de la topoisomerasa, tales como irinotecano o topotecano, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como gefinitinib o imatinib, ofatumumab, bendamustina, rituximab, obinutuzumab, IPI-145, GS-1101, BKM-120, GDC-0941, DGDC-0980, GS-9820, CAL-263, Revlimid®, thalidomide®, pomalidomide®, Velcade®, Kyprolis®, delanzomib, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, Crizotinib, Xalkori®, o LY294002 o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia, incluyendo alopurinol, filgrastim,

granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol. Cuando se usa terapia de combinacion, los agentes se pueden administrar de forma simultanea o secuencial.

5 En otra realizacion adicional del segundo aspecto, el mamifero que necesita tratamiento para dicha enfermedad padece purpura trombocitopenica trombocitica, poliarteritis nodosa, lupus cutaneo, forma cutanea de la esclerosis sistémica (CREST), esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, crioglobulinemia, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, Al urticarial, nefropatia por IgA, nefritis lúpica, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis con poliangiitis, o pénfigo incluyendo pénfigo vulgar.

#### 10 **Breve descripción de las figuras**

Una traza de HPLC representativa del Compuesto (I) que representa la separacion de los isómeros E y Z del Compuesto (I) se muestra en la Figura 1A, más adelante. El pico a 4,215 es el isómero Z y el pico a 4,363 es el isómero E del Compuesto (I).

15 Un difractograma de XRPD representativo de una forma amorfa del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 se muestra en la Figura 1B, más adelante.

20 Un difractograma de XRPD representativo de la sal de hemi-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1, preparada según el Ejemplo 2, se muestra en la Figura 2A, más adelante.

Un difractograma de XRPD representativo de la sal de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a partir de etilacetato del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 2 se muestra en la Figura 2B, más adelante.

25 Un difractograma de XRPD representativo de una forma amorfa de sal de mono-HCl del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 a partir de acetato de etilo preparada según el Ejemplo 3 se muestra en la Figura 3, más adelante.

30 Un difractograma de XRPD representativo de la sal de ácido mono-metanosulfónico del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 4 a partir de MTBE se muestra en la Figura 4A.

Un difractograma de XRPD representativo de la sal di-metanosulfónica del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 o aproximadamente 1/9 preparada según el Ejemplo 4 a partir de MTBE se muestra en la Figura 4.

35 Un difractograma de XRPD representativo de la sal de ácido oxálico del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 5 a partir de acetato de isopropilo se muestra en la Figura 5.

40 Un difractograma de XRPD representativo de la sal de ácido cítrico del Compuesto (I) que tiene una relacion E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 6 se muestra en la Figura 6.

La Figura 7 representa la permeacion de una mezcla de isómeros E y Z (aproximadamente 9:1) del Compuesto (I) en diversas regiones del tracto GI que incluyen el estómago, duodeno, íleon, yeyuno y colon observados en el estudio realizado según el Ejemplo 12.

#### 45 Definiciones:

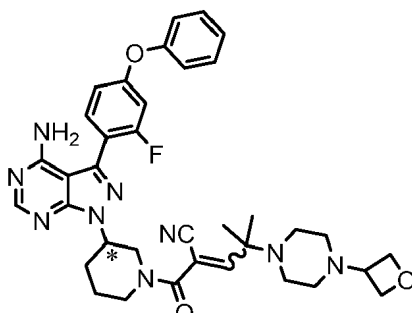
Salvo que se indique lo contrario, se definen los siguientes términos y expresiones usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones para los propósitos de esta solicitud y tienen el siguiente significado. Todos los términos y las expresiones técnicas y científicas indefinidas usadas en la presente solicitud tienen el significado que comúnmente entiende el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

50 Como se utiliza en la presente memoria, el artículo indefinido "un" o "una" se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto salvo que se indique lo contrario. De esta forma, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden utilizarse indistintamente en la presente descripción.

60 El término "aproximadamente" se usa en la presente descripción para significar aproximadamente, en la región de o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en la presente descripción para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una variación de 5 %.

65 El Compuesto (I), como se utiliza en la presente memoria, significa "el isómero (E), el isómero (Z), o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo, (S)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo, o una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo” que tiene la estructura:



5

donde \*C es un centro estereoquímico;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un persona con experiencia en la técnica entenderá que cuando el Compuesto (I) se designa como (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo, puede contener el enantiómero (S) correspondiente como una impureza en menos de aproximadamente 1 % en peso. En consecuencia, cuando el Compuesto (I) se denota como una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo, esto significa que la cantidad de enantiómero (R) o (S) en la mezcla es superior a aproximadamente 1 % en peso. Un análisis similar se aplica cuando el Compuesto (I) se designa como el isómero (E), el isómero (Z) o una mezcla de isómeros (E) y (Z). El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede también denominar en la memoria descriptiva como “fármaco”, “principio activo” o “agente terapéuticamente activo”.

20 “Forma amorfa” significa un sólido que no posee una red cristalina distinguible y la disposición molecular carece del orden de intervalo grande característico de un cristal. En particular, amorfo indica un material que no muestra un pico de difracción de Bragg estrecho.

25 El término “derivado de celulosa” o “derivado de polisacárido” se refiere a un polímero de celulosa o polisacárido en donde al menos una parte de los hidroxilos de la unidades de repetición del sacárido se han hecho reaccionar para formar un enlace tipo éter o éster. Los ejemplos incluyen y no se limitan a hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas y ésteres de carboxialquilcelulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosas (hipromelosas o HPMC), hidroxipropilcelulosas (HPC), y similares.

30 El término “hidrófilo”, para los fines de la presente descripción, se refiere a materiales que tienen una determinada afinidad por el agua.

35 El término “soluble en agua”, para los fines de la presente descripción, se refiere a materiales que se disuelven en la medida necesaria, en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, y esto no está particularmente limitado.

40 El término “hinchable en agua”, para los fines de la presente descripción, se refiere a materiales que son relativamente insolubles en agua, pero que pueden absorber agua.

Los materiales hidrófilos adecuados comprenden materiales solubles en agua o hinchables con agua. Los ejemplos de estos materiales incluyen sales, azúcares y polímeros tales como hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas y ésteres de carboxialquicelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosas (hipromelosas o HPMC), hidroxipropilcelulosas (HPC), y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores.

45 Las hidroxipropilmetilcelulosas que son hidrófilas y se pueden usar en la presente descripción se comercializan con diferentes calidades de viscosidad tales como las comercializadas con la marca registrada Methocel™ comercializada por Dow Chemical Co. Los ejemplos de hidroxipropilmetilcelulosas de la calidad de baja viscosidad incluyen las comercializadas con las marcas registradas Methocel E5, Methocel E-15 LV, Methocel E50 LV, Methocel K100 LV y Methocel F50 LV cuyas soluciones acuosas a 2 % en peso tienen viscosidades de 5 cP, 15 cP, 50 cP, 100 cP y 50 cP, respectivamente. Los ejemplos de hidroxipropilmetilcelulosas que tienen una viscosidad media incluyen las comercializadas con las marcas registradas Methocel E4M y Methocel K4M, para ambas de las cuales, sus soluciones acuosas a 2 % en peso tienen una viscosidad de 4000 cp. Los ejemplos de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa que tienen una elevada viscosidad incluyen los comercializados con las marcas registradas Methocel K15M y Methocel K100M, cuyas soluciones acuosas a 2 % en peso tienen viscosidades de 15.000 cP y

100.000 cP, respectivamente. Los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción en cantidades de aproximadamente 0,1 % a 50 % en peso.

Los polímeros de hidroxipropilcelulosa que se pueden utilizar en la presente descripción incluyen, además, por ejemplo, polímeros comercializados con la marca comercial Klucel™, comercializado por Nippon Soda Co. Los polímeros de hidroxipropilcelulosa comercializados con las marcas registradas Klucel EF, Klucel LF, Klucel JF y Klucel GF, cuyas soluciones acuosas a 2 % en peso tienen viscosidades inferiores a 1000 cP, son ejemplos de polímeros hidrófilos de baja viscosidad. Un polímero de hidroxipropilcelulosa comercializado con el nombre comercial Klucel ME cuya solución acuosa a 2 % tiene una viscosidad comprendida en el 4000-6500 cP es un polímero hidrófilo de viscosidad media. Los polímeros de hidroxipropilcelulosa comercializados como HPC-SL, HPC-L y HPC-M, cuyas soluciones acuosas a 2 % en peso tienen viscosidades de 3-6 cP, 6-10 cP y 150-400 cP, respectivamente, son ejemplos de polímeros hidrófilos de baja viscosidad, mientras que HPC-H tiene una viscosidad de 1000-4000 cP y es un ejemplo de polímero hidrófilo de viscosidad media. Los polímeros de hidroxipropilcelulosa pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a 50 % en peso.

Los materiales hinchables con agua adecuados para elaborar formas farmacéuticas de liberación retardada son compuestos que pueden expandirse cuando se exponen a fluidos acuosos, tales como fluidos gastrointestinales. Uno o más compuestos hinchables en agua pueden estar presentes en un recubrimiento y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos adecuados que se pueden usar como sustancias hinchables con agua incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas con bajo grado de sustitución, p. ej., L-HPC, polivinilpirrolidonas reticuladas p. ej., PVP-XL, Kollidone™ CL y Polyplasdone™ XL, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, p. ej., Ac-di-sol™ y Primellose™, glicolato de almidón sodio, p. ej. Primojel™, carboximetilcelulosas sódicas, p. ej. Nymcel™ ZSB10, carboximetil almidón sódico, p. ej. Explotab™, resinas de intercambio iónico, p. ej., productos Dowex™ o Amberlite™, celulosa microcristalina, p. ej., productos Avicel™, almidones y almidones pregelatinizados, p. ej. Starch 1500™ y Sepistab ST200™, formalina-caseína, p. ej., Plas-Vita™, y combinaciones que comprenden una o más de las sustancias hinchables con agua anteriores.

En algunas realizaciones, los materiales hidrófilos incluyen poli(óxidos de alquileo), gomas de polisacárido y ácidos poliacrílicos reticulados. Los poli(óxidos de alquileo) adecuados, tales como polímeros de óxido de etileno lineales no sustituidos, incluyen los productos Polyox™ de The Dow Chemical Company, EE. UU., que tienen pesos moleculares de aproximadamente 100.000 - 7.000.000. Otros polímeros de poli(óxido de alquileo) útiles se elaboran de óxido de propileno, o mezclas de óxido de etileno y óxido de propileno.

También se pueden utilizar gomas de polisacárido, tanto naturales como modificadas (semisintéticas). Los ejemplos son dextrano, goma xantana, goma gelana, goma welan y goma ramsana.

Los ácidos poliacrílicos reticulados que se pueden utilizar incluyen los que tienen propiedades similares a las descritas anteriormente para los polímeros de alquilcelulosa sustituida y de poli(óxido de alquileo). Los ácidos poliacrílicos reticulados útiles incluyen los que tienen viscosidades de aproximadamente 4000 a aproximadamente 40.000 cP (para una solución acuosa a 1 % a 25 °C). Tres ejemplos específicos son las calidades de CARBOPOL™ 971 P, 974P y 934P (comercializadas por The Lubrizol Corporation, Cleveland, Ohio, EE. UU.). Otros ejemplos son los polímeros conocidos como WATER LOCK™, que son copolímeros de almidón/acrilato/acrilamida comercializados por Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, EE. UU.

La hidrofiliidad y capacidad de hincharse con agua de estos polímeros hacen que el subrecubrimiento aumente de tamaño después de la administración oral, debido a la entrada de agua. La velocidad de liberación de un principio activo del subrecubrimiento depende principalmente de la velocidad de inhibición del agua y de la velocidad a la cual el principio activo se disuelve y se difunde desde el polímero hinchado, que a su vez está relacionada con la solubilidad y la velocidad de disolución del principio activo, el tamaño de partícula del principio activo y/o la concentración del principio activo en la forma farmacéutica.

Los materiales "hidrófobos" adecuados son ceras insolubles en agua neutras o sintéticas, alcoholes grasos tales como alcoholes de laurilo, miristilo, estearilo, cetilo o cetosteárido, ácidos grasos y derivados de los mismos entre los que se incluyen ésteres de ácido graso tales como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoglicéridos acetilados, estearina, palmitina, laurina, miristina, ceras de ésteres de cetilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceites de ricino hidrogenados, aceites de algodón, glicéridos de ácido graso (monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico, materiales que tienen cadenas principales de hidrocarburos, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Las ceras adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, cera de abeja, Glycowax® (una N,N'-distearoiletilendiamina, de Lonza), cera de ricino, cera de carnaúba, y sustancias cerúleas.

La expresión "forma farmacéutica de liberación inmediata", como se utiliza en la presente memoria hace referencia a una formulación de dosificación, en forma líquida o sólida, que libera fármaco en el estómago y que no tiene un

recubrimiento protector para retrasar el contacto del fármaco con la mucosa intestinal. En la “forma farmacéutica de liberación inmediata” se puede incluir un recubrimiento estético o enmascarante del sabor.

5 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “forma farmacéutica de liberación intraduodenal” hace referencia a una formulación de dosificación, en forma líquida o sólida, que comienza a liberar fármaco en el duodeno.

10 “Mamífero”, como se usa en la presente memoria, significa animales domesticados (tales como perros, gatos y caballos) y seres humanos. En una realización, el mamífero es un ser humano.

15 Una “sal farmacéuticamente aceptable” de como se utiliza en la presente memoria, significa una sal de adición ácida que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del Compuesto del que se prepara la sal (a continuación, en la memoria, denominado, a veces, como “compuesto precursor”). Dichas sales incluyen sales, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico y similares.

20 Un “portador o excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica, es generalmente seguro y no es biológicamente ni de otro modo no deseable e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para uso farmacéutico con mamíferos.

25 “Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye:  
 (1) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o  
 (2) aliviar la enfermedad, es decir, ocasionar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

30 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de Compuesto (I) que, cuando se administra a un mamífero que lo necesita o tiene una necesidad reconocida del tratamiento para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

35 “Sustancialmente puro”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto (o sal del mismo), tal como el Compuesto (I) (o sal del mismo), en donde al menos aproximadamente 70 % en peso del Compuesto (o sal del mismo) está presente como la forma en estado sólido dada. Por ejemplo, la expresión “forma amorfa de una sal del Compuesto (I) (o sal del mismo) en una forma amorfa sustancialmente pura” se refiere a una forma en estado sólido del Compuesto 1 (o sal del mismo) en donde más de aproximadamente 70 % en peso del Compuesto (o sal del mismo) está en forma amorfa con el resto presente en una forma cristalina. En una realización, dichas composiciones contienen al menos aproximadamente 80 % en peso del Compuesto (I) (o sal del mismo) en forma amorfa. En otra realización, al menos aproximadamente 85 % en peso del Compuesto (I) (o sal del mismo) está en forma amorfa. En otra realización más, al menos aproximadamente 90 % en peso del Compuesto (I) (o sal del mismo) está en forma amorfa. En otra realización más, al menos aproximadamente 95 % en peso del Compuesto (I) (o sal del mismo) está en forma amorfa. En otra realización más, al menos aproximadamente 97 % en peso o aproximadamente 98 % en peso del Compuesto (I) (o sal del mismo) está en forma amorfa. En otra realización más, al menos aproximadamente 99 % en peso del Compuesto (I) (o sal del mismo) está en forma amorfa. Las cantidades relativas de las formas cristalinas y/o amorfas en una mezcla sólida se pueden determinar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la difracción de rayos X proporciona un medio conveniente y práctico para la determinación cuantitativa de las cantidades relativas de las formas cristalinas y/o amorfas en una mezcla sólida. La difracción de rayos X se puede adaptar a las aplicaciones cuantitativas porque las intensidades de los picos de difracción de un compuesto dado en una mezcla son proporcionales a la fracción del polvo correspondiente en la mezcla. Aunque todas las sales del Compuesto (I) son amorfas, si cualquier forma cristalina del Compuesto (I) (o sal del mismo) está presente en una mezcla, se puede determinar el porcentaje de composición del Compuesto (I) cristalino (o sal del mismo) en una composición desconocida. Preferiblemente, las mediciones se realizan sobre polvo sólido del Compuesto (I) (o sal del mismo). Los patrones de difracción de rayos X en polvo de una composición desconocida se pueden comparar con patrones cuantitativos conocidos que contienen formas cristalinas puras, en caso de que las haya, del Compuesto (I) (o sal del mismo) para identificar el porcentaje de la relación de una forma cristalina particular. Si la forma amorfa es la fracción principal de la composición, la cantidad se puede comparar adicionalmente con el peso total del sólido sometido a análisis. Esto se hace comparando las intensidades relativas de los picos del patrón de difracción de la composición de polvo sólido desconocida con una curva de calibración derivada de los patrones de difracción de rayos X de muestras conocidas puras. La curva se puede calibrar basándose en el patrón de difracción de rayos X en polvo para el pico más intenso de una muestra pura de formas cristalinas del Compuesto (I) (o sal del mismo). La curva de calibración se puede crear de manera conocida por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar cinco o más mezclas artificiales de formas cristalinas del Compuesto (I) (o sal del mismo), en cantidades diferentes. En un ejemplo no limitativo, dichas mezclas pueden contener 2 %, 5 %, 7 %, 8 % y 10 % del Compuesto (I) (o una sal del mismo) para cada forma cristalina. A continuación, se obtienen los patrones de difracción de rayos X para cada mezcla artificial con el uso de técnicas



convencionales de difracción de rayos X. Estas pequeñas variaciones en las posiciones de los picos, en caso de que las haya, se pueden tener en cuenta ajustando la ubicación del pico a medir. Las intensidades del (de los) pico (s) característico (s) seleccionado (s) para cada una de las mezclas artificiales se representan entonces frente a los porcentajes en peso conocidos de la forma cristalina. El gráfico resultante es una curva de calibración que permite la determinación de la cantidad de formas cristalinas del Compuesto (I) (o sal del mismo) en una muestra desconocida. En la mezcla desconocida de formas cristalinas y amorfas del Compuesto (I) (o sal del mismo), se pueden usar las intensidades del(de los) pico(s) característico(s) seleccionado(s) en la mezcla, con respecto a la intensidad de este pico en la mezcla de calibración, para determinar el porcentaje de la forma cristalina dada en la composición, determinando que el resto determinado es el material amorfo. La cristalinidad global se puede determinar de la siguiente manera: % de cristalinidad=(C/A+C-B) X 100, donde C es el área bajo los picos cristalinos, A es el área bajo el halo amorfo y B es ruido de fondo debido a la dispersión de aire, la fluorescencia, etc.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “canal” se refiere a un trayecto en un recubrimiento o subrecubrimiento que permite la entrada de al menos agua al interior de forma farmacéutica. En una realización, la entrada de agua en la forma farmacéutica crea una presión osmótica dentro de la forma farmacéutica y produce la salida del fármaco desde la forma farmacéutica. En otra realización, la presión osmótica causa la ruptura del subrecubrimiento o recubrimiento para liberar el fármaco desde la forma farmacéutica. Los materiales que pueden formar canales o poros en un recubrimiento son bien conocidos en la técnica. Pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluir materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento, en el ambiente de uso.

El ABC (“Área bajo la curva”), es uno de los parámetros utilizados para evaluar la biodisponibilidad de una molécula de fármaco.

Se refiere al área bajo una curva (es decir, la integral) de una gráfica de concentración de fármaco en plasma sanguíneo frente al tiempo. La ABC (desde cero a infinito) para una sola dosis representa la exposición total del fármaco a lo largo del tiempo y es proporcional a la cantidad total de fármaco procedente de esa dosis única absorbida por el cuerpo (*es decir*, la cantidad total del fármaco inalterado que alcanza la circulación sanguínea) suponiendo una farmacocinética lineal.

Las formas farmacéuticas sólidas descritas en la presente descripción comprenden un recubrimiento entérico, es decir, una forma farmacéutica oral de una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción que utiliza un recubrimiento entérico para realizar la liberación del compuesto en el intestino del tracto gastrointestinal. Un fármaco o comprimido “recubierto entéricamente” se refiere a un fármaco o comprimido que está recubierto con una sustancia -es decir, con un “recubrimiento entérico”-, que permanece intacto en el estómago pero se disuelve y libera el fármaco una vez se alcanza el intestino (en una realización, el intestino delgado). Como se utiliza en la presente memoria, “recubrimiento entérico” es un material, tal como un material o materiales poliméricos que envainan el principio terapéuticamente activo ya sea como forma farmacéutica o como partículas. De forma típica, una cantidad sustancial o todo el material de recubrimiento entérico se disuelve antes de que el principio terapéuticamente activo se libere de la forma farmacéutica, para lograr la disolución retardada del principio terapéuticamente activo en el intestino. Los recubrimientos entéricos se describen, por ejemplo, en Loyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Ed., (Pharmaceutical Press, 2005; y P.J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery, capítulo 3, CRC Press, 1991. Los métodos para aplicar recubrimientos entéricos a composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2006/0045822.

La forma farmacéutica puede ser un comprimido preparado por compresión o moldeo o extrusión (recubierto con un recubrimiento entérico o sin recubrimiento) que contiene gránulos, polvos, esferas, polvo, aglomerados, perlas o partículas del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o cualesquiera realizaciones del mismo), premezclado opcionalmente con uno o más excipientes, que están ellos mismos recubiertos con un recubrimiento entérico o sin recubrir siempre que al menos el comprimido y/o los gránulos, polvo, aglomerados, perlas o partículas del Compuesto (I) esté recubierto. La forma farmacéutica oral también puede ser una cápsula (recubierta con un recubrimiento entérico o sin recubrimiento) que contiene aglomerados, perlas o gránulos del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o cualesquiera realizaciones del mismo) premezclado opcionalmente con uno o más excipientes, que están ellos mismos recubiertos con un recubrimiento entérico o sin recubrir siempre que al menos la cápsula y/o los gránulos, polvo, aglomerados, perlas o partículas del Compuesto (I) esté recubierto. Algunos ejemplos de recubrimientos usados originalmente como recubrimientos entéricos son cera de abejas y monoestearato de glicerilo; cera de abejas, goma laca y celulosa; y alcohol cetílico, mástique y goma laca, así como goma laca y ácido esteárico (patente US-2.809.918); acetato de polivinilo y etil celulosa (patente US-3.835.221). Más recientemente, los recubrimientos entéricos utilizados son copolímeros neutros de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D). (F. W. Goodhart y col., *Pharm. Tech.*, p. 64 - 71, abril de 1984); copolímeros de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragit S), o un copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico que contienen estearatos metálicos (véase Mehta y col., patente US-4.728.512 y US-4.794.001), acetato succinato de celulosa y ftalato de hipromelosa.

Se puede utilizar cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH como recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos en la presente descripción para lograr la

administración específica del sitio en el intestino. En una realización, la administración específica del sitio se realiza en el yeyuno y/o íleon. En algunas realizaciones, los polímeros descritos en la presente descripción son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, aunque no de forma limitativa:

5 Goma laca: También llamada laca purificada, es un producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de  $\text{pH} > 7$ ;

Polímeros acrílicos: El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en líquidos biológicos) puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series de Eudragit L, S y RS (fabricadas por Rohm Pharma y conocida como Evonik®) se comercializan solubilizadas en disolvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series Eudragit RL, NE y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal pero son permeables y se usan principalmente para el colon. Las series Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

15 Derivados de celulosa: Los ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de esteres de acetato parcial de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. El acetato-ftalato de celulosa (CAP) se disuelve a  $\text{pH} > 6$ . Aquateric (FMC) es un sistema acuoso y es un pseudolátex CAP deshidratado por pulverización con partículas  $< 1 \mu\text{m}$ . Otros componentes de Aquateric pueden incluir pluronics, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen; acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, p. ej., AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los HPMCP, tales como los de grados HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son adecuados. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, aunque no de forma limitativa, AS-LG (LF), que se disuelve a  $\text{pH} 5$ , AS-MG (MF), que se disuelve a  $\text{pH} 5,5$ , y AS-HG (HF), que se disuelve a  $\text{pH}$  más alto. Estos polímeros se ofrecen como gránulos o como polvos finos para dispersiones acuosas;

20 Acetato ftalato de polivinilo (PVAP): El PVAP se disuelve a  $\text{pH} > 5$ , y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos. La descripción detallada de los polímeros anteriores y su solubilidad dependiente del  $\text{pH}$  se puede encontrar en el artículo titulado "Enteric coated hard gelatin capsules" del profesor Karl Thoma y Karoline Bechtold en <http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>.

En una realización, el recubrimiento entérico se elabora de ácido acrílico, ácido metacrílico o de polímeros y copolímeros de ácido etacrílico, acetato de celulosa (y sus derivados de succinato y ftalato), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxietilcelulosa, tetrahidroftalato de acetato de celulosa, resina acrílica o goma laca. En otra realización, el polímero se selecciona de acetato-ftalato de celulosa, (CAP; se disuelve por encima de  $\text{pH} 6$ ), ftalato acetato de polivinilo (PVAP, se disgrega a  $\text{pH} 5$ ), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, calidad HP50, se disgrega a  $\text{pH} 5$  y HP50 se disgrega a 5,5), copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L 100 y L12.5 se disgregan entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7, Eudragit L-30 y L100-55 se disgregan a un  $\text{pH}$  mayor de 5,5 y Eudragit S100, S12.5 y FS 30D se disgregan a  $\text{pH}$  mayor de 7).

En algunas realizaciones, el recubrimiento puede contener, y normalmente contiene, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetil trietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos contienen habitualmente 10-25 % en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina.

Para aplicar recubrimientos, se emplean técnicas de recubrimiento convencionales, tales como lecho fluidizado o recubridores Wurster o pulverización o recubrimiento en cubeta. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma farmacéutica oral permanece intacta hasta alcanzar el sitio deseado de administración en el tracto intestinal. La cantidad de plastificante se optimiza para cada capa de recubrimiento entérico, y la cantidad aplicada de dicho(s) polímero(s), de modo que las propiedades mecánicas, es decir, la flexibilidad y la dureza de la(s) capa(s) de recubrimiento entérico, por ejemplo, ilustrada como la dureza Vickers, se ajustan de modo que si se desea un comprimido, la resistencia a los ácidos de las pellas cubiertas con la(s) capa(s) de recubrimiento entérico no disminuye significativamente durante la compresión de las pellas para obtener comprimidos. La cantidad de plastificante es usualmente superior al 5 % en peso del(de los) polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico, (en una realización, la cantidad de plastificante es 15-50 %. En otra realización, la cantidad de plastificante es 20-50 %). El espesor máximo del recubrimiento entérico aplicado normalmente solo está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado.

Los colorantes, tensioactivos, agentes antiadhesión, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnaúba o PEG) y otros aditivos pueden añadirse a los recubrimientos además de los plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento y para mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto. Para acelerar la disolución del recubrimiento entérico, se puede aplicar un recubrimiento doble de polímero entérico de la mitad de espesor (por ejemplo, Eudragit L30 D-55) y el recubrimiento entérico interno puede tener un tampón

de hasta pH 6,0 en presencia de ácido cítrico al 10 %, seguido de una capa final de Eudragit L 30 D-55 convencional. Mediante la aplicación de dos capas de recubrimiento entérico, cada una con la mitad del espesor de un recubrimiento entérico típico, Liu y Basit fueron capaces de acelerar la disolución del recubrimiento entérico, en comparación con un sistema de recubrimiento similar aplicado, sin tampón, como una capa individual (Liu, F. y Basit, A. *Journal of Controlled Release*. 147 (2010) 242-245.). La integridad del recubrimiento entérico se puede medir, por ejemplo, por la degradación del fármaco dentro de las micropelículas. Las formas de dosificación con recubrimiento entérico o pellas pueden probarse en el ensayo de disolución primero en fluido gástrico y de forma separada en fluido intestinal como se describe en la USP para determinar su función. También pueden incluirse aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros, *p. ej.*, poli(etilacrilato, metilmetacrilato), agentes antiadhesión y agentes antiespumantes en la(s) capa(s) de recubrimiento entérico. También pueden añadirse otros compuestos para aumentar el espesor de la película y para disminuir la difusión de jugos gástricos ácidos al material sensible al ácido.

Las formulaciones descritas en la presente descripción contienen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como *p. ej.*, aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, agentes tamponadores, antiadherentes, agentes deslizantes, polímeros hidrófilos o hidrófobos, retardantes, agentes estabilizantes o estabilizantes, disgregantes o superdisgregantes, dispersantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, cargas, sabores, colorantes, lubricantes, absorbentes, conservantes, plastificantes, o edulcorantes, o mezclas de los mismos, que facilitan el procesamiento de la molécula de fármaco (o sus realizaciones descritas en la presente descripción) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden estar en el recubrimiento y/o en el núcleo. Cualquiera de las técnicas y excipientes bien conocidos se pueden usar como adecuados y tal como se entienden en la técnica, ver, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, vigesimoprimera ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L., y Schwartz, J.B. eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, vol. 1-2 Taylor & Francis 1990; y R.I. Mahato, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, segunda ed. (Taylor & Francis, 2012).

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir uno o más agentes reguladores del pH o agentes tamponadores, por ejemplo, ácidos, tales como el ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases, tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio, y similares. Estos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Estas sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes antiespumantes para reducir la formación de espuma durante el procesamiento, lo que puede dar lugar a la coagulación de dispersiones acuosas, burbujas en la película acabada, o generalmente perjudicar el procesamiento. Los agentes antiespumantes ilustrativos incluyen emulsiones de silicio o sesquioleato de sorbitán.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más antioxidantes, tales como antioxidantes no tiólicos, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, ácido ascórbico y tocoferol. En ciertas realizaciones, los antioxidantes mejoran la estabilidad química cuando sea necesario.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más aglutinantes. Los aglutinantes confieren cualidades cohesivas e incluyen, *p. ej.*, ácido algínico y sales del mismo; derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (*p. ej.*, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (*p. ej.*, Klucel®), etilcelulosa (*p. ej.*, Ethocel®) y celulosa microcristalina (*p. ej.*, Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de aluminio y magnesio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; almidón; almidón pregelatinizado; tragacanto, dextrina, maltodextrina, un azúcar, tal como sacarosa (*p. ej.*, Dipac®), glucosa, dextrosa, melazas, manitol, sorbitol, xilitol (*p. ej.*, Xilitab®) y lactosa; una goma natural o sintética, tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, polivinilpirrolidona (*p. ej.*, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, óxido de polietileno, ceras, alginato de sodio y similares.

65

En general, se usan niveles de aglutinante de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 % en formulaciones de cápsula de gelatina rellena con polvo. El nivel de uso del aglutinante en las formulaciones en forma de comprimido varía en función de la compresión directa, la granulación en húmedo, la compactación con rodillo o el uso de otros excipientes, tales como cargas, que pueden actuar en sí como aglutinante moderado. Los formuladores expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero es común un nivel de uso de aglutinante de hasta el 70 % en las formulaciones en forma de comprimido.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir agentes dispersantes y/o agentes moduladores de la viscosidad. Los agentes dispersantes y/o agentes moduladores de la viscosidad incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos o un método de granulación o un método de mezcla. En algunas realizaciones, estos agentes también facilitan la eficacia de una matriz de recubrimiento o erosionado. Los facilitadores de la difusión/dispersantes ilustrativos incluyen, p. ej., polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 20, 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdane®) y los agentes dispersantes basados en carbohidrato, tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas (p. ej., HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosas (p. ej., HPMC K100, RPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, trietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (p. ej., Pluronic® F68, F88 y F108, que son los copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (p. ej., Tetric® 908, también conocida como Poloxamina® 908, que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, p. ej., el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, tales como, p. ej., goma tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, incluida goma xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, p. ej., carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, poli(alcohol vinílico) (PVA), alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más “diluyentes”, lo que se refiere a compuestos químicos que son utilizados para diluir el Compuesto de interés antes de su suministro. Los diluyentes también pueden utilizarse para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un ambiente más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, incluidos, aunque no de forma limitativa, una solución salina regulada con fosfato. En determinadas realizaciones, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o crear suficiente volumen para una mezcla homogénea para el relleno de cápsulas. Tales compuestos incluyen, p. ej., lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina, tal como Avicel®; fosfato de calcio dibásico, dihidrato de fosfato de dicalcio; fosfato de tricalcio, fosfato de calcio; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar compresible, tal como Di-Pac® (Amstar); hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes basados en sacarosa, azúcar de confiteros; monohidrato de sulfato de calcio monobásico, dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita y similares.

En algunas realizaciones, la formulación puede contener agentes tensioactivos o tensioactivos, que son moléculas de cadena larga que pueden acumularse en las interfases hidrófilas/hidrófobas (agua/aceite) y reducen la tensión superficial en la interfase. Como resultado pueden estabilizar una emulsión. En algunas realizaciones, el tensioactivo puede comprender: familia de tensioactivos Tween® (sorbato de polioxietileno), familia de tensioactivos Span® (ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sorbitán), familia de tensioactivos Pluronic® (copolímeros de bloques de óxido de etileno o de propileno), familias de tensioactivos Labrasol®, Labrafil® y Labrafac® (cada uno glicéridos poliglicolizados), familias de tensioactivos, ésteres de sorbitán de oleato, estearato, laurato u otros ácidos carboxílicos de cadena larga, poloxámeros (copolímeros de bloques de polietileno-polipropilenglicol o Pluronic®), otros ésteres de sorbitán o de ácidos carboxílicos de cadena larga de sacarosa, monoglicéridos y diglicéridos, derivados de PEG de triglicéridos caprílicos/cápricos y mezclas de los mismos o mezclas de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones, la fase de tensioactivo puede comprender una mezcla de Polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (Tween 80®) y monooleato de sorbitán (Span 80®).

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más “disgregante”, lo que incluye tanto la disolución como la dispersión de la forma farmacéutica cuando entran en contacto con fluidos gastrointestinales. Los “agentes de disgregación o disgregantes” facilitan el fraccionamiento o disgregación de una sustancia. Los ejemplos de agentes de disgregación incluyen un almidón, p. ej., un almidón natural, tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado, tal como National 1551 o glicolato de almidón de sodio, tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa, tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, p. ej., Avicel®, Avicel® PH101,

- Avicel® PH 102, Avicel® PH105, Elceme® P100, Emcocel®, Vivacel® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado, tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato, tal como ácido algínico, o una sal de ácido algínico, tal como alginato de sodio, una arcilla, tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma, tal como agar, guar, algarroba, Karaya, pectina, o tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina, tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.
- 5
- 10 En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir facilitadores de la erosión. Los “facilitadores de la erosión” incluyen materiales que controlan la erosión de un determinado material en el fluido gastrointestinal. Los facilitadores de la erosión son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Los facilitadores de la erosión ilustrativos incluyen, p. ej., polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos.
- 15 En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes de relleno que incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.
- 20 En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes saborizantes y/o “edulcorantes”, p. ej., jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, sirope de caramelo, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle de globo, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza refrescante, cítrico refrescante, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas,
- 25 jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, glicirricinato de monoamonio, maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de bayas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta piperita, crema de menta piperita, polvo, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, hierbabuena, crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, manitol, taumatina, silitol,
- 30 sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, p. ej., anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-nata, vainilla-menta y mezclas de los mismos.
- 35 En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más lubricantes y agentes deslizantes que son compuestos que evitan, reducen o inhiben la adhesión o fricción de materiales. Los lubricantes ilustrativos incluyen, p. ej., ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, un hidrocarburo, tal como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de soja hidrogenado, ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico,
- 40 estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (p. ej., PEG4000) o un metoxipolietilenglicol, tal como Carbowax®, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, laurilsulfato de magnesio o de sodio, sílice coloidal, tal como Siloid®, Cab-O-Sil®, un almidón, tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y similares.
- 45 En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más solubilizantes que incluyen compuestos, tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, por ejemplo, Captisol®, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200-600, glicofurol, transcutoil, propilenglicol e isosorbida de dimetilo y
- 50 similares. En una realización, el solubilizante es vitamina E TPGS y/o Captisol®.
- En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes de suspensión que incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, p. ej., polivinilpirrolidona K112, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero vinil pirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, p. ej., el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3500 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato acetato de hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, p. ej., goma tragacanto y goma de acacia,
- 55 goma guar, xantanos, incluida goma xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, p. ej., carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.
- 60
- 65 En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más tensioactivos que incluyen compuestos, tales como laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 u 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares,

monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, p. ej., Pluronic® (BASF) y lo similar. Algunos otros tensioactivos incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, p. ej., aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, p. ej. octoxinol 10, octoxinol 40. En algunas realizaciones, se pueden incluir tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros propósitos.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes para aumentar la viscosidad que incluyen, p. ej., metilcelulosa, goma xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, alginatos de poli(alcohol vinílico), acacia, quitosanas y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones pueden también incluir uno o más agentes humectantes que incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietileno sorbitán, monolaurato de polioxietileno sorbitán, docusato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sales de amonio y similares.

Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los excipientes usados en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. Por lo tanto, los aditivos anteriormente indicados se deben considerar simplemente ilustrativos, y no limitativos, de los tipos de excipiente que pueden incluirse en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. El tipo y las cantidades de dichos excipientes pueden ser fácilmente determinados por el experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas.

La presente descripción también incluye las siguientes realizaciones.

En una realización, la forma farmacéutica oral puede liberar menos de aproximadamente 10 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 1,5 horas en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de menos de aproximadamente 3; menos de aproximadamente 10 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 1,5 horas en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0; y puede liberar no menos de aproximadamente 80 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo desde aproximadamente veinte minutos a aproximadamente dos horas en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7,4. En esta realización, típicamente, la forma farmacéutica oral sólida puede liberar menos de aproximadamente 10 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 1,5 horas en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente 5,0. En esta realización, típicamente, la forma farmacéutica oral sólida puede liberar menos de aproximadamente 25 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 15 minutos en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7,4. En esta realización, típicamente, la forma farmacéutica oral sólida puede liberar menos de aproximadamente 80 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 30 minutos en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente de 6,4 a 7,4. En esta realización, típicamente, la forma farmacéutica oral sólida puede liberar menos de aproximadamente 80 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 45 minutos en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente de 6,4 a 7,4. En esta realización, típicamente, la forma farmacéutica oral sólida puede liberar menos de aproximadamente 80 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 60 minutos en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7,4. En esta realización, típicamente, la forma farmacéutica oral sólida puede liberar menos de aproximadamente 80 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 120 minutos en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de aproximadamente de 6,4 a 7,4.

En una realización, la solución acuosa es un fluido intestinal simulado a un pH de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7,4.

En una realización, la forma farmacéutica oral sólida comprende una sal ácida farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I). Típicamente, la sal de ácido farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I). Por ejemplo, el ácido puede ser ácido monometanosulfónico o dimetanosulfónico, ácido monobencensulfónico o dibencensulfónico, ácido monotoluenosulfónico o ditoluenosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico o sal del ácido malónico del Compuesto (I). Por ejemplo, el ácido puede ser una sal de ácido monometanosulfónico o dimetanosulfónico del Compuesto (I). Alternativamente, el ácido es una sal de ácido cítrico del Compuesto (I).

En una realización, la forma farmacéutica oral sólida comprende el Compuesto (I).

En una realización, el Compuesto (I) es una mezcla (E) y (Z) de una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

5 En una realización, el Compuesto (I) es una mezcla (E) y (Z) de (R)-2-[(3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.

En una realización, al menos aproximadamente 85 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E).

10 En una realización, al menos aproximadamente 90 % en peso del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E). La relación del isómero E con respecto al isómero Z se puede calcular mediante métodos bien conocidos en la técnica. Uno de dichos métodos es el método de normalización de área total por HPLC.

15 En una realización, el Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma amorfa prácticamente pura.

20 En una realización, la forma farmacéutica oral sólida comprende, además, un ácido farmacéuticamente aceptable adicional en una cantidad suficiente para mejorar la disolución del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un pH de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7,4. Típicamente, el ácido adicional es un ácido orgánico. Por ejemplo, el ácido adicional puede ser ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido tartárico o ácido málico. En esta realización, el ácido farmacéuticamente aceptable forma, típicamente, una solución acuosa ácida dentro de la forma farmacéutica oral sólida antes de la liberación del Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, desde la forma farmacéutica.

25 En una realización, la forma farmacéutica oral sólida comprende además un tensioactivo presente a una concentración superior a su concentración micelar crítica tras la disgregación en aproximadamente 50 ml de medio acuoso. En una realización alternativa, la forma farmacéutica oral sólida comprende además un tensioactivo presente a una concentración superior a su concentración micelar crítica tras la disgregación en aproximadamente 30 20 ml de medio acuoso.

35 En una realización, el tamaño medio de partícula del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,3 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. Típicamente, en esta realización, el tamaño medio de partícula del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros. Alternativamente, en esta realización, el tamaño medio de partícula del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo es menor o igual que aproximadamente 15 micrómetros.

40 En una realización, el recubrimiento entérico se recubre con una capa superior. Típicamente, la capa superior es un recubrimiento de liberación inmediata.

45 En una realización, el Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente del mismo se mezclan con un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o se distribuyen en capas sobre una partícula, tal como una semilla, gránulo, perla, etc. En esta realización, el recubrimiento entérico se recubre opcionalmente con una capa superior de liberación inmediata y opcionalmente con un recubrimiento de sellado intermedio, por ejemplo, de hipromelosa de bajo peso molecular.

50 En una realización, el recubrimiento entérico representa de aproximadamente 10 % a aproximadamente 150 % del peso del material de núcleo. Típicamente, en esta realización, el recubrimiento entérico representa de aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 % del peso del material de núcleo. Por ejemplo, el recubrimiento entérico puede representar de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % del peso del material de núcleo. En esta realización, el recubrimiento entérico puede tener de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 micrómetros de espesor. Por lo general, en esta realización, el recubrimiento entérico tiene de aproximadamente 8 a 55 aproximadamente 150 micrómetros de espesor. Por ejemplo, el recubrimiento entérico puede tener de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 micrómetros de espesor.

60 En una realización, el recubrimiento entérico se selecciona de gelatina polimerizada, goma laca, copolímero de ácido metacrílico tipo CNF, butirato ftalato de celulosa, hidrógenoftalato de celulosa, propionatoftalato de celulosa, acetatoftalato de polivinilo (PVAP), acetatoftalato de celulosa (CAP), acetato-trimetilato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de dioxipropilmetilcelulosa, carboximetil etilcelulosa (CMEC), acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido (met)acrílico cuyos polímeros están hechos de uno, y cuyos copolímeros están hechos a partir de dos o más 65 monómeros, seleccionados de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de etilo. Típicamente, en esta realización, el recubrimiento entérico es un polímero de poli(met)acrilato. Alternativamente, el

recubrimiento entérico es de la serie Eudragit® L o S. Alternativamente, el recubrimiento entérico es un Eudragit® L100, L12.5, S100, S12.5, FS 30D o una mezcla de Eudragit L100 y S100.

5 En una realización, el recubrimiento entérico comprende un derivado de celulosa. De forma típica, en esta realización, el derivado de celulosa se selecciona de metilcelulosa, ftalatoacetato de celulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa (HPMCP), succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS) y de acetatosuccinato de hidroximetilcelulosa (HPMCAS).

10 En una realización, el recubrimiento entérico comprende un polímero de ftalatoacetato de polivinilo (PVAP). Típicamente, en esta realización, el subrecubrimiento es una composición insoluble en agua (tal como un polímero insoluble en agua) y comprende partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales en la composición insoluble en agua y permitir la entrada de al menos agua en el interior de la forma farmacéutica oral sólida y la difusión del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino.

15 En una realización, el subrecubrimiento es una composición insoluble en agua (tal como un polímero insoluble en agua) y comprende partículas hidrófilas insolubles que producen el hinchamiento de dicho subrecubrimiento cuando entra en contacto con un medio acuoso o gástrico.

20 En una realización, el subrecubrimiento comprende una composición insoluble en agua que comprende partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales que es impermeable al Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero que permite la entrada de al menos agua y el hinchamiento y la rotura del subrecubrimiento, lo que produce la liberación del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como un bolo. Para los fines de esta y otras realizaciones de esta forma farmacéutica, debe interpretarse que el bolo libera al menos aproximadamente 80 % del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable contenido en el mismo en un período no mayor de aproximadamente 1 hora en un ensayo de disolución en condiciones de sumidero a un pH de aproximadamente 6,4 a 7,4.

En una realización, la forma farmacéutica oral sólida es un comprimido o una cápsula.

30 En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, tampones, antiadherentes, deslizantes, disgregantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, cargas, saborizantes, colores, lubricantes, sorbentes, conservantes, plastificantes y edulcorantes.

35 En una realización, la biodisponibilidad sistémica promedio del Compuesto (I), medida según la ABC en plasma resultante de la administración de dicha forma farmacéutica es de aproximadamente 200 % a 4000 % de la biodisponibilidad sistémica promedio, medida según la ABC en plasma resultante de la administración de una forma farmacéutica de liberación inmediata que tiene una cantidad equivalente del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, la biodisponibilidad sistémica promedio del Compuesto (I), medida según la ABC en plasma resultante de la administración de dicha forma de dosificación farmacéutica es de aproximadamente 125 % a aproximadamente 2000 % de la biodisponibilidad sistémica promedio, medida según la ABC en plasma resultante de la administración de una forma farmacéutica de liberación intraduodenal que tiene una cantidad equivalente del Compuesto (I) y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La expresión “partículas hidrófilas insolubles en agua”, como se utiliza en la presente memoria, incluye aunque no de forma limitativa, polisacáridos incluyendo partículas de pectinato de calcio, alginato de calcio, xantato de calcio, cualquier sal metálica de un polisacárido que contiene un grupo ácido donde la sal convierte al polisacárido en insoluble en agua, almidón microcristalino, almidón insoluble, cualquier polisacárido insoluble en agua (p. ej., celulosa o celulosa microcristalina), un polisacárido reticulado covalentemente donde dicha reticulación convierte el polisacárido en insoluble en agua. Dichos agentes de reticulación incluyen, aunque no de forma limitativa, glutaraldehído, formaldehído, epíclorhidrina, cloruros de diácido, diisocianatos, anhídridos de diácido y diaminas.

50 Las formas farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos tales como vehículo, aglutinante, agente de relleno, agente dispersante, agente saborizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o uno o más combinaciones de los mismos con el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de granúlos, tras añadir excipientes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos.

60 Las preparaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también incluyen cápsulas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas también pueden estar hechas de polímeros, tales como hipromelosa. Las cápsulas pueden contener el principio activo en mezcla con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se



pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, lípidos, solubilizantes o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

5 Estas formulaciones se pueden fabricar mediante técnicas farmacológicas convencionales. Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación en húmedo, (6) fusión o (7) extrusión. Véase, p. ej., Lachman y col., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª ed. (1986). Otros métodos incluyen, p. ej., deshidratación por pulverización, recubrimiento en cubeta, granulación por fusión, 10 granulación, deshidratación o recubrimiento por pulverización en lecho fluidizado (p. ej., recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión, extrusión/esferonización y similares.

15 Las formas farmacéuticas de tipo comprimidos y cápsulas con recubrimiento entérico que contienen los compuestos descritos pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos que contienen un compuesto descrito en la presente descripción se pueden recubrir de manera entérica con una solución de recubrimiento que contiene Eudragit®, dietilftiato, alcohol isopropílico, talco y agua utilizando una cubeta de recubrimiento con purga lateral (Freund Hi-Coater).

20 Alternativamente, una forma farmacéutica unitaria que comprende pellas con recubrimiento entérico comprendiendo Compuesto (I) que se pueden incorporar a un comprimido o a una cápsula que se puede preparar de la siguiente manera.

#### Material de núcleo:

25 El material de núcleo para las pellas en capas individuales de recubrimiento entérico puede estar constituido según diferentes principios. Semillas (p. ej., SODAS®) estratificadas con el principio activo, opcionalmente mezcladas con sustancias alcalinas o tampón, pueden usarse como el material del núcleo para el procesamiento adicional.

30 Las semillas que deben estar estratificadas con el principio activo pueden ser semillas insolubles en agua que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o en mezclas o semillas solubles en agua que comprenden diferentes sales inorgánicas, azúcares, aceites y otros materiales, solos o en mezclas. Además, las semillas pueden comprender el principio activo en forma de cristales, aglomerados, materiales compactos, etc. El tamaño de las semillas no es esencial para la presente invención, pero puede variar entre 35 aproximadamente 0,1 y 2 mm. Las semillas estratificadas con el principio activo se producen mediante estratificación en polvo o solución/suspensión con el uso de, por ejemplo, equipos de estratificación por granulación o mediante recubrimiento por pulverización. Las semillas están cubiertas por un subrecubrimiento y un recubrimiento entérico.

40 Antes de estratificar las semillas, el principio activo se puede mezclar con un excipiente adecuado tal como aglutinante, tensioactivo, carga, agente disgregante, aditivo alcalino y similares. Los aglutinantes son, por ejemplo, polímeros, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (PVP) o azúcares, almidones u otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades adherentes. Los tensioactivos adecuados se encuentran en los grupos de tensioactivos no iónicos o iónicos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio.

45 Alternativamente, el principio activo opcionalmente mezclado con excipientes adecuados puede formularse en un material de núcleo. El material de dicho núcleo puede producirse mediante extrusión/esferonización, formación de bolas o compresión utilizando un equipo de proceso convencional. El tamaño del material de núcleo formulado es de 50 aproximadamente 0,1 a 4 mm y, por ejemplo, entre 0,1 y 2 mm. El material de núcleo fabricado puede además estar estratificado con excipientes adicionales que comprenden el principio activo y/o puede usarse para un procesamiento adicional.

55 El principio activo se mezcla con excipientes farmacéuticos para obtener las propiedades de manipulación y procesamiento preferidas y una concentración adecuada del principio activo en la preparación final. Se pueden usar excipientes farmacéuticos, tales como cargas, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, tensioactivos y otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

60 Alternativamente, el material de núcleo mencionado anteriormente puede prepararse mediante el uso de técnica de deshidratación por pulverización o solidificación por pulverización.

#### Capa(s) de recubrimiento entérico:

65 Antes de aplicar la(s) capa(s) de recubrimiento entérico sobre el material de núcleo en forma de gránulos individuales, las pellas se revisten con un subrecubrimiento y también pueden estar opcionalmente cubiertas con una o más capa(s) de separación que comprende(n) excipientes farmacéuticos, opcionalmente incluidos compuestos alcalinos, tales como compuestos tamponadores del pH. Esta/estas capas(s) de separación, separa(n)

el material de núcleo de las capas exteriores que son capa(s) de recubrimiento entérico. Esta/estas capas(s) de separación que protegen al material de núcleo del principio activo deberían ser solubles en agua o disgregarse rápidamente en agua.

5 El subrecubrimiento: (1) es un polímero erosionable soluble en agua o hidrófilo, siendo dicho polímero un polímero de bajo peso molecular seleccionado de hidroximetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidonas, polisacáridos, un derivado de polisacárido, alcoholes polivinílicos, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG) y un copolímero de bloque de PEG-PPG; o (2) comprende una  
10 composición insoluble en agua que comprende: (i) partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales en la composición insoluble en agua; o (ii) partículas hidrófilas insolubles en agua que producen el hinchamiento del subrecubrimiento cuando entran en contacto con un medio acuoso.

Opcionalmente, se puede aplicar una o más capas de separación al material de núcleo mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipos adecuados tales como recubrimiento en cubeta, granulador de  
15 recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado que utiliza agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento. Como alternativa, la(s) capa(s) de separación se pueden aplicar al material de núcleo usando la técnica de recubrimiento en polvo. Los materiales para las capas de separación son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio,  
20 sales solubles en agua de polímeros de recubrimiento entérico y otros, utilizados solos o en mezclas. También se pueden incluir aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas de agentes antiadherentes y antiestáticos, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos en la(s) capa(s) de separación.

25 Cuando la capa de separación opcional se aplica al material de núcleo, esta puede constituir un espesor variable. El espesor máximo de la(s) capa(s) de separación normalmente está limitado únicamente por las condiciones de procesamiento. La capa de separación puede servir como barrera de difusión y puede actuar como una zona tamponadora del pH. La(s) capa(s) de separación opcionalmente aplicadas no son esenciales para la invención. Sin embargo, la(s) capa(s) de separación puede(n) mejorar la estabilidad química de la sustancia activa y/o las  
30 propiedades físicas de la forma de dosificación en comprimido unitario múltiple novedosa.

Alternativamente, la capa de separación se puede formar in situ por medio de una reacción entre una capa de polímero de recubrimiento entérico aplicada sobre el material de núcleo y un compuesto de reacción alcalino en el material de núcleo. Por lo tanto, la capa de separación formada comprende una sal soluble en agua formada entre  
35 el(los) polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico y un compuesto de reacción alcalino que está en la posición para formar una sal.

Una o más capas de recubrimiento entérico se aplican usando una técnica de recubrimiento adecuada. El material de la capa de recubrimiento entérico se puede dispersar o disolver en agua o en disolventes orgánicos adecuados.  
40 Como polímeros de capa de recubrimiento entérico se pueden usar uno o más, por separado o en combinación, de los siguientes, p. ej., soluciones o dispersiones de copolímeros de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimetilato de celulosa, carboximetilcelulosa, goma laca u otro(s) polímero(s) de recubrimiento entérico adecuados.  
45

Las capas de recubrimiento entérico contienen plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como la flexibilidad y la dureza de las capas de recubrimiento entérico. Tales plastificantes son, por ejemplo, pero sin limitación, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes.  
50

La cantidad de plastificante se optimiza para cada fórmula de capa de recubrimiento entérico, en relación con el(los) polímero(s) de capa de recubrimiento entérico seleccionado(s), plastificante(s) seleccionados y la cantidad aplicada de dicho(s) polímero(s), de modo que las propiedades mecánicas, es decir, la flexibilidad y la dureza de la(s) capa(s) de recubrimiento entérico, por ejemplo, ilustrada como la dureza Vickers, se ajustan de modo que si se desea un comprimido, la resistencia a los ácidos de las pellas cubiertas con la(s) capa(s) de recubrimiento entérico no disminuye significativamente durante la compresión de las pellas para obtener comprimidos. La cantidad de plastificante es usualmente superior al 5 % en peso del(de los) polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico, tal como 15-50 % y, adicionalmente, tal como 20-50 %. También pueden incluirse aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros, p. ej., poli(etilacrilato, metilmetacrilato), agentes antiadhesión y agentes antiespumantes en la(s) capa(s) de recubrimiento entérico. También pueden añadirse otros compuestos para aumentar el espesor de la película y para disminuir la difusión de jugos gástricos ácidos al material sensible al ácido. El espesor máximo del recubrimiento entérico aplicado normalmente solo está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado.  
60  
65

Capa de recubrimiento superior:

Las pellas cubiertas con capa(s) de recubrimiento entérico pueden, opcionalmente, estar recubiertas, además, con una o más capa(s) de recubrimiento superior(es). La(s) capa(s) de recubrimiento superior debe(n) ser soluble(s) en agua o desintegrarse rápidamente en agua. La(s) capa(s) de recubrimiento superior se pueden aplicar a las pellas estratificadas de recubrimiento entérico mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipos adecuados, tales como cubeta de recubrimiento, granulador de recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado que utiliza agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento o estratificación. Los materiales para la(s) capa(s) de recubrimiento superior se seleccionan entre compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros, utilizados solos o en mezclas. También se pueden incluir en la(s) capa(s) de recubrimiento superiores tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes antiadhesión y antiestáticos, tales como estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos. La capa de recubrimiento superior puede, además, evitar la posible aglomeración de pellas estratificadas de recubrimiento entérico, además puede proteger la capa de recubrimiento entérico frente al agrietamiento durante el proceso de compactación y mejorar el proceso de formación de comprimidos. El espesor máximo de la(s) capa(s) de recubrimiento aplicadas normalmente está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado. La capa de recubrimiento superior también puede utilizarse como una capa de recubrimiento de película en comprimido.

El recubrimiento entérico de cápsulas de gelatina blanda puede contener una emulsión, aceite, microemulsión, sistema autoemulsionante, lípido, triglicéridos, polietilenglicol, tensioactivos, otros solubilizantes y lo similar, y combinaciones de los mismos, para solubilizar el principio activo. La flexibilidad de la cápsula de gelatina blanda es mantenida por el agua residual y el plastificante. Además, para las cápsulas de gelatina, la gelatina se puede disolver en agua de modo que la pulverización se debe lograr a una velocidad con humedad relativa relativamente baja, como puede lograrse en un lecho fluidizado o Wurster. Además, la deshidratación se deber lograrse sin retirar el agua residual o plastificante, ocasionando el agrietamiento del envoltorio de la cápsula. Mezclas comercialmente disponibles optimizadas para el recubrimiento entérico de cápsulas de gelatina tales como Instamodel EPD (Enteric Polymeric Dispersion), comercializada por Ideal Cures, Pvt. Ltd. (Bombay, India). En una escala de laboratorio, las cápsulas con recubrimiento entérico pueden prepararse: a) haciendo girar las cápsulas en un matraz o sumergiendo las cápsulas en una solución del material de recubrimiento entérico suavemente calentado con plastificante a la temperatura más baja posible o b) en un equipo de pulverización/lecho fluido de escala de laboratorio y posterior deshidratación.

Para principios activos acuosos, puede ser especialmente deseable incorporar el fármaco en la fase acuosa de una emulsión. Dicha emulsión "agua/aceite" proporciona un ambiente biofísico adecuado para el fármaco y puede proporcionar una interfase aceite/agua que puede proteger el fármaco de los efectos adversos de pH o enzimas que pueden degradar el fármaco. De manera adicional, tales formulaciones de agua/aceite pueden proporcionar una capa lipídica, que puede interactuar favorablemente con los lípidos en las células del cuerpo, y pueden aumentar el reparto de la formulación sobre las membranas de las células. Dicho reparto puede aumentar la absorción de fármacos en dichas formulaciones en la circulación y, por lo tanto, puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco. La fase acuosa puede comprender opcionalmente el principio activo suspendido en agua y un tampón.

En algunas realizaciones, la emulsión de agua/aceite contiene una fase oleosa compuesta de ácidos o ésteres carboxílicos de cadena larga o alcoholes de los mismos, un tensioactivo o un agente tensioactivo y una fase acuosa que contiene principalmente agua y el principio activo.

Los ácidos carboxílicos de cadena larga son los que varían de C<sub>8</sub> a C<sub>22</sub> con hasta tres enlaces insaturados (también ramificados). Los ejemplos de ácidos de cadena lineal saturados son el ácido N-dodecanoico, el ácido N-tetradecanoico, el ácido N-hexadecanoico, el ácido caproico, el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido araquídico, el ácido behénico, el ácido montánico y el ácido melísico. También son útiles los ácidos monocarboxílicos de cadena lineal monoolefínicos insaturados. Son ejemplos de los mismos el ácido oleico, el ácido gadoleico y el ácido erúrico. También son útiles los ácidos monocarboxílicos insaturados (poliolefínicos) de cadena lineal. Son ejemplos de estos el ácido linoleico, el ácido ricinoleico, el ácido linolénico, el ácido araquidónico y el ácido behenólico. Los ácidos ramificados útiles incluyen, por ejemplo, el ácido diacetil tartárico.

Los ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga incluyen, aunque no de forma limitativa, los del grupo de: monoestearatos de glicerilo; monopalmitatos de glicerilo; mezclas de monoestearato de glicerilo y monopalmitato de glicerilo; monolinoleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y monolinolenato de glicerilo; monolinolenato de glicerilo; monogadolato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinolenato de glicerilo y monogadoleato de glicerilo; glicéridos acetilados, tales como monoglicéridos acetilados destilados; mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, esteroil lactilato de sodio y dióxido de silicio; d-alfa tocoferol polietilenglicol 1000 succinato; mezclas de ésteres de monoglicéridos y diglicéridos, tales como Atmul; esteroil lactilato de calcio; monoglicéridos y diglicéridos

etoxilados; monoglicéridos y diglicéridos lactados; éster de glicerol y propilenglicol de ácido carboxílico de lactilato; ésteres lactílicos de ácidos carboxílicos de cadena larga; ésteres de poliglicerol de ácidos carboxílicos de cadena larga, monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos carboxílicos de cadena larga; estearoil lactilato de sodio; monoestearato de sorbitán; monooleato de sorbitán; otros ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos de cadena larga; monoglicéridos succinilados; citrato de estearil monoglicerilo; heptanoato de estearilo; ésteres cetílicos de ceras; octanoato de estearilo; ésteres C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub> de colesterol/lavosterol; y ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga de sacarosa. Los ejemplos de los esteres de ácidos carboxílicos de cadena larga autoemulsionantes incluyen los de los grupos de los estearatos, pamitatos, ricinoleatos, oleatos, behenatos, ricinolenatos, miristatos, lauratos, caprilatos y caproatos. En algunas realizaciones, la fase oleosa puede comprender una combinación de 2 o más de los ácidos o ésteres carboxílicos de cadena larga o alcoholes de los mismos. En algunas realizaciones, la fase oleosa puede comprender una mezcla de triglicérido caprílico/cáprico y monoglicéridos/diglicéridos C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> de ácido caprílico.

Los alcoholes que pueden utilizarse son ilustrados por las formas hidroxilo de los ácidos carboxílicos arriba ilustrados y también el alcohol estearílico.

Los agentes tensioactivos o surfactantes son moléculas de cadena larga que pueden acumularse en las interfases hidrófilas/hidrófobas (agua/aceite) y reducen la tensión superficial en la interfase. Como resultado pueden estabilizar una emulsión. En algunas realizaciones de esta invención, el tensioactivo puede comprender: familia de tensioactivos Tween® (sorbato de polioxietileno), familia de tensioactivos Span® (ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sorbitán), familia de tensioactivos Pluronic® (copolímeros de bloques de óxido de etileno o de propileno), familias de tensioactivos Labrasol®, Labrafil® y Labrafac® (cada uno glicéridos poliglicolizados), familias de tensioactivos, ésteres de sorbitán de oleato, estearato, laurato u otros ácidos carboxílicos de cadena larga, poloxámeros (copolímeros de bloques de polietileno-polipropilenglicol o Pluronic®), otros ésteres de sorbitán o de ácidos carboxílicos de cadena larga de sacarosa, monoglicéridos y diglicéridos, derivados de PEG de triglicéridos caprílicos/cápricos y mezclas de los mismos o mezclas de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones, la fase de tensioactivo puede comprender una mezcla de Polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (Tween 80®) y monooleato de sorbitán (Span 80®). La fase acuosa puede comprender opcionalmente el principio activo suspendido en agua y un tampón.

En algunas realizaciones, dichas emulsiones son emulsiones gruesas, microemulsiones y emulsiones de cristal líquido. En otras realizaciones, dicha emulsión puede comprender opcionalmente un potenciador de la permeación. En otras realizaciones, se pueden utilizar dispersiones o micropartículas o nanopartículas deshidratadas por pulverización que contienen microemulsión encapsulada, emulsión grosera o cristal líquido.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria son formas de dosificación de liberación retardada no entéricas. El término "liberación retardada no entérica" como se utiliza en la presente memoria se refiere al suministro de modo que la liberación del fármaco se puede lograr en alguna ubicación generalmente previsible en el tracto intestinal más distal de la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones, el método para retardar la liberación es un recubrimiento que se vuelve permeable, se disuelve, se rompe y/o ya no está intacto tras una duración diseñada.

El recubrimiento en las formas de dosificación de liberación retardada puede tener un tiempo fijo para erosionarse tras el cual se libera el fármaco (el recubrimiento adecuado incluye un recubrimiento polimérico tal como HPMC, y lo similar) o tiene un núcleo que comprende agente(s) superdisgregante(s) u osmótico(s) tales como una sal, polímero hidrófilo, de forma típica óxido de polietileno o una alquilcelulosa, azúcar, o lo similar, que extrae agua a través de una membrana o un agente generador de gas, tal como ácido cítrico y bicarbonato de sodio. La membrana puede romperse una vez que la presión de hinchamiento supera un determinado umbral durante un tiempo de retardo deseado. Alternativamente, una membrana podría hacerse porosa mediante lixiviación de un producto extraíble que contiene el fármaco durante un tiempo de retardo deseado. Las formas de dosificación retardadas se administran por ejemplo en ayunas para evitar la variabilidad de vaciado gástrico que se da cuando se ha ingerido alimento.

La forma de dosificación retardada puede ser una pastilla mecánica como, por ejemplo, una cápsula Enterion® o cápsula Heidelberg® (sensible al pH) que puede liberar el fármaco cuando recibe una señal que se puede transmitir una vez sale del estómago.

En la forma farmacéutica, se puede utilizar el recubrimiento entérico o un subrecubrimiento para retardar la liberación del fármaco en las regiones de interés. En la forma farmacéutica donde el recubrimiento entérico proporciona la liberación del fármaco en el duodeno, yeyuno, íleon o colon, preferiblemente, yeyuno o íleon, el recubrimiento entérico se disuelve más lentamente para que la forma farmacéutica puede transitar hasta el intestino hasta la zona de liberación del fármaco prevista. Los ejemplos de recubrimientos entéricos que se pueden usar para dirigir la liberación del fármaco en el intestino delgado pueden formularse utilizando varios enfoques. Un enfoque consiste en combinar diferentes tipos de Eudragit con un pequeño porcentaje de un Eudragit que se disuelve a un pH más alto para ralentizar la disolución, por ejemplo, un Eudragit que se disuelve a pH 5,5 se puede combinar con un pequeño porcentaje (97:3 a 5:1 p/p) de Eudragit que se disuelve a pH 6 o pH 7. Alternativamente, en el recubrimiento puede incluirse una pequeña cantidad de ácido, tal como ácido cítrico o ácido fumárico, para reducir el

pH. Otro enfoque es añadir polímeros menos solubles al recubrimiento entérico para retardar la disolución. Además, el nivel de plastificantes, formadores de poros o el espesor del recubrimiento se pueden usar para alterar la velocidad de disolución del recubrimiento entérico.

- 5 Cuando el subrecubrimiento proporciona el retardo, el recubrimiento entérico está diseñado para erosionarse más rápido, por ejemplo, en un plazo de 10 a 30 minutos. Los ejemplos de recubrimientos entéricos que se disuelven en el duodeno son 1) Eudragit L30-D-55 y L100-55 que se disuelven por encima de pH 5,5 y 2) Eudragit L100 y L12,5 que se disuelven a pH 6.0. El subrecubrimiento tal como los recubrimientos erosivos, bombas osmóticas, o bombas osmóticas estables producen a continuación la liberación del fármaco en las regiones de interés. El subrecubrimiento  
10 tiene un tiempo fijo para erosionarse tras el cual se libera el fármaco (el recubrimiento adecuado incluye un recubrimiento polimérico tal como HPMC, y lo similar) o tiene un núcleo que comprende agente(s) superdisgregante(s) u osmótico(s) tales como una sal, polímero hidrófilo, de forma típica óxido de polietileno o una alquicelulosa, azúcar, o lo similar, que extrae agua a través de una membrana o un agente generador de gas, tal como ácido cítrico y bicarbonato de sodio. La membrana puede romperse una vez que la presión de hinchamiento supera un determinado umbral durante un tiempo de retardo deseado. Alternativamente, una membrana podría hacerse porosa mediante lixiviación de un producto extraíble durante un tiempo de retardo deseado.

#### Administración

- 20 En general, los compuestos de esta descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar comprendidos en un intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente un gramo. La cantidad real administrada del Compuesto de la presente descripción, es decir, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I), la sal de ácido carboxílico del Compuesto (I) o una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) y cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas anteriormente, dependerá de varios factores, tales como  
25 la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del mamífero, la potencia del Compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se utilice, la vía y la forma de administración y otros factores.

- Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los compuestos de la presente descripción o los otros fármacos puedan tener utilidad, donde la combinación de los fármacos entre sí es más segura y eficaz que cualquier fármaco por separado. Dicho (s) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar por una vía y en una cantidad habitualmente usada, por lo tanto, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente descripción. Cuando se usa un compuesto de la presente descripción de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente descripción. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente descripción y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes programas superpuestos. También se contempla que, cuando se usa en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente descripción y los otros principios activos se pueden usar en dosis más bajas que  
30 cuando se usa cada uno por separado.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos además de un compuesto de la presente descripción.

- 45 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente descripción no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes. Asimismo, los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción de riesgo de enfermedades o afecciones en las que son útiles los compuestos de la presente descripción. Dicho (s) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar por una vía y en una cantidad habitualmente usada, por lo tanto, por los expertos en la técnica, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto de la presente descripción se usa de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos, además del compuesto de la presente descripción. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además de  
50 un compuesto de la presente descripción. La relación en peso del compuesto de la presente descripción con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

- 60 Cuando el mamífero padece o tiene riesgo de padecer una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, se puede usar un compuesto de la presente descripción en con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (p. ej., tacrólimus, - 38 -ietilestilb, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoides (p. ej., prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilnranílicos, oxicamas, coxibs o sulfonamidas), inhibidores específicos de Cox-2 (p. ej., valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida,  
65

tioglucosa de oro, tiomalato de oro, auranofina, sulfasalazina, hidroxycloquinina, minociclina, proteínas de unión TNF-alfa (p. ej., infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, vacunas para la alergia, antihistaminas, antileucotrienos, agonistas-beta, teofilina o anticolinérgicos.

5 Cuando el mamífero padece o tiene riesgo de padecer un trastorno proliferativo de linfocitos B (p. ej., mieloma de células plasmáticas), el mamífero se puede tratar con un compuesto descrito en la presente memoria en cualquier combinación con uno o más agentes antineoplásicos diferentes. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes  
10 contra el cáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, aunque no de forma limitativa, cualquiera de los siguientes: gosispol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido trans-retinoico total (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido trans-retinoico total, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un agente  
15 antineoplásico bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y docetaxol, tal como Taxotere™. Los compuestos que tienen la estructura de taxano básica como una característica de estructura común, también han demostrado tener la capacidad de arresto (detención) del ciclo celular en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer junto con los compuestos descritos en la presente memoria.

20 Los ejemplos de agentes antineoplásicos adicionales para su uso en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen inhibidores de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxano).

25 Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto descrito en la presente descripción incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina;  
35 elsamitrucina; enloplatinato; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II o rIL2 recombinante), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; metureda; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona;  
45 ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurán; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; sintraceno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina;  
50 estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepe; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricirribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina.

55 Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente memoria incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista de D; antagonista de G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina;  
60 axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados betalactámicos;

beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicaiutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; brefiato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidores derivados de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezolestina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; formicicina; fotemustina; texapirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; heregulina; hexameten bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-iropact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; leinograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor de inhibición de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texapirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasas de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostima; ARN bicatenario no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroplastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostima; anticuerpos monoclonales, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A +- 42 ietilestilb pared celular sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor tumoral múltiple 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; N-benzamidas sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstima; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; nitróxico antioxidante; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor bucal de citocina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perillio; fenazinomina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexima; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; bis-propil acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunario basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína transferasa al ras famesilo; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; R.sub.11 retinamida; roglitimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina; derivados 1 de senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido superactivo intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; miméticos de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de célula madre totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la urocina; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia de genes de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimálamero de zinostatina.

Otros agentes antineoplásicos más que se pueden emplear en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, p. ej., mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.) o triacenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto descrito en la presente descripción incluyen, aunque no de forma limitativa, alcaloides vinca (p. ej., -43-ietilestilo, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa) o modificadores de respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con compuesto descrito en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triacenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto descrito en la presente descripción incluyen, aunque no de forma limitativa, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (p. ej., flutamida), análogo de hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprólido). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboblatina), antracendiona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxilurea), derivado de metilhidrazina (p. ej., procarbazona), supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimidina).

Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan interrumpiendo células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), Isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominada KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxi-epotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocida como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocida como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocida como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocida como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Lulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191), TMPN (Arizona State University), Acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desatileleuterobina, Isoeleuterobia A y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Dioxostatina, (-)-Fenilhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocida como D-81862), A-289099 (Abbott),



A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocida como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato de sodio de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

- 5 Cuando el mamífero padece o tiene riesgo de padecer un trastorno tromboembólico (p. ej., ictus), se puede tratar al mamífero con un compuesto descrito en la presente memoria en cualquier combinación con uno o más de otros agentes antitromboembólicos. Los ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, aunque no de forma limitativa, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (p. ej., alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa, uroquinasa o activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (p. ej., etexilato de dabigatran), inhibidores del factor Xa (p. ej., fondaparinux, draparinux, rivaroxabano, DX-9065a, otamixabano, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelogatran o BIBR 1048.

### Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de composiciones dentro del alcance de la invención. Estas preparaciones se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica entiendan más claramente y lleven a la práctica la presente invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

### 20 Ejemplos

#### Métodos de análisis

- 25 Se llevaron a cabo experimentos de RMN en  $^1\text{H}$  en un Bruker AV400 (frecuencia de  $^1\text{H}$ : 400 MHz). Se llevaron a cabo experimentos de RMN en  $^1\text{H}$  de cada muestra en DMSO- $d_6$  o  $\text{CDCl}_3$  y se preparó cada muestra hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

- 30 Se llevó a cabo una cromatografía iónica en un cromatógrafo iónico Dioned IC-3000 equipado con columna Dionex Ionpac AS11-HC, de 4 x 250 mm, con protección de columna AG11-HC a 1,5 ml/min a 30 °C. El eluyente fue NaOH 5 mM. Los iones se detectaron usando un detector de conductividad.

- 35 Se llevó a cabo el análisis de XRPD en un difractor Siemens D5000, explorando las muestras entre 3 y 30° 2-theta (entre 3 y 50° 2-theta, cuando se analizaban los materiales de entrada) con una fuente de radiación de Cu K-alfa. El material se comprimió suavemente sobre un disco de vidrio insertado en un soporte de muestras de XRPD. A continuación, se cargaron las muestras en el difractor que operaba en modo de reflexión y se sometieron a análisis.

#### Ejemplo 1

- 40 Determinación de la relación entre los isómeros E y Z del (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo

- 45 Se llevó a cabo una High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía de líquidos de alta resolución - HPLC) en un Agilent 1100 equipado con dispositivo de calentamiento de columna, capacidad de elución en gradiente, automuestreador y detector UV. La columna fue Zorbax SB-Fenilo a 40 °C y el eluyente fue un gradiente de agua/metanol con ácido metanosulfónico a 0,1 % y detección UV a 225 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se usó el siguiente gradiente (A es agua y B es metanol):

Minutos	% de A	% de B
0,0	40	60
5,0	20	80
7,0	20	80
7,25	40	60
8,0	40	60

- 50 Formación de sal

#### Ejemplo 2

- 55 Preparación de la sal de hemisulfato y sulfato de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1

Hemisulfato:

A la solución de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) (4,2 g) en EtOAc (60 ml, 15 volúmenes) se añadió ácido sulfúrico (0,31 g, 0,17 ml, 0,5 equiv.) en EtOAc (20 ml, 5 volúmenes) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante ~ 2 horas y, a continuación, a 40 °C durante 4 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Tras la filtración y el secado a temperatura ambiente al vacío, se obtuvieron 1,5 g de polvo de color blanco. La solubilidad del hemisulfato a temperatura ambiente fue de > 100 mg/ml en agua.

Sal de sulfato

A la solución de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) (810 mg) en EtOAc (8 ml, 10 volúmenes) se añadió ácido sulfúrico (0,06 ml, 1,0 equiv.) en EtOAc (2,5 ml, 5 volúmenes) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Tras la filtración, los sólidos se secaron por succión en argón durante 1 hora para dar un polvo de color blanco (0,68 g) con 69 % de rendimiento.

Forma de sal	Disolvente	XRD
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtOAc	Amorfa
0,5 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	EtOAc	Amorfa

Ejemplo 3

Preparación de sal de clorhidrato de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1

A una solución de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) (100 mg, 0,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 2 equivalentes de HCl (0,3 mmol, 0,15 ml de HCl 2 M en 1:1 de dioxano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota a 15 volúmenes de etilacetato (en comparación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dando como resultado la formación de un sólido de color blanco. La mezcla se sometió a curado a temperatura ambiente durante 1 hora y se colocó a 2-8 °C durante 19 horas. Tras filtrar y lavar la torta filtrante con etilacetato y secar, se obtuvo un sólido de color blanco. El análisis de XRPD indicó la formación de un sólido amorfo. Ambos análisis de RMN en <sup>1</sup>H e IC indicaron la formación de la sal. IC indicó la formación de sal de mono-HCl.

Forma de sal	Disolvente	Antidisolvente	XRPD
HCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	EtOAc	Amorfa

Ejemplo 4

Procedimiento general para la preparación de sales de monomesilato y dimesilato de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1

A una solución de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) (100 mg, 0,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1 equivalente de ácido metanosulfónico (0,15 mmol, 0,2 ml de solución de 74 mg/ml en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) o 2 equivalentes de ácido metanosulfónico (0,3 mmol, 0,4 ml de solución de 74 mg/ml en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota a 10 volúmenes de antisolventes (etilacetato, metil *tert*-butiléter (MTBE) o ciclohexano) (10 ml en comparación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dando como resultado la formación de un sólido de color blanco. La mezcla se sometió a curado a temperatura ambiente durante 1 hora y se colocó a 2-8 °C durante 19 horas. Tras filtrar y lavar la torta filtrante con el antidisolvente y secar, se obtuvo un sólido de color blanco. El análisis de XRPD indicó la formación de un sólido amorfo. Ambos análisis de RMN en <sup>1</sup>H e IC indicaron la formación de la sal, así como la relación de contraíón.

Alternativamente, se puede disolver (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) en 4 volúmenes de isopropilacetato y se puede añadir a 2 equivalentes de ácido metanosulfónico en 6 volúmenes de isopropilacetato a 0 °C para generar la sal de dimesilato.

Forma de sal	Disolvente	Antidisolvente	XRPD	Contenido de mesilato IC <sup>1</sup>
2MSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	EtOAc	Amorfa	n.d.
MSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	EtOAc	Amorfa	12,5 %
2MSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MTBE	Amorfa	22,8 %
MSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MTBE	Amorfa	14,8 %
2MSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ciclohexano	Amorfa	21,8 %
MSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ciclohexano	Amorfa	13,9 %
2MSA	IPAC	_____		n.d.

1. Contenido teórico de mesilato, monomesilato=12,6 % y dimesilato=22,4 %, n.d.= no determinado

#### Ejemplo 5

5 Procedimiento general para la preparación de sal de carboxilato de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1

10 Aproximadamente 20 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) se disolvieron en la mínima cantidad del sistema disolvente previsto. A continuación, estos se mezclaron con el número adecuado de equivalentes de contraión disuelto o se suspendieron en el disolvente asignado.

15 Si el compuesto anterior era insoluble en el disolvente seleccionado, la suspensión de la muestra se usaba después de añadir 300 µl.

Si el ácido era insoluble en el disolvente seleccionado, la suspensión del ácido se usaba después de añadir 300 µl.

20 Si el ácido era un líquido, se añadía el ácido al Compuesto (I) disuelto/suspendido desde una solución madre en el disolvente asignado.

25 Las suspensiones/precipitados resultantes de las mezclas del compuesto anterior se sometieron a ciclado de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) y 40 °C en ciclos de 4 horas durante aproximadamente 48 horas (la velocidad de enfriamiento/calentamiento tras cada período de 4 horas fue de aproximadamente 1 °C/minuto). Las mezclas se verificaron visualmente y cualquier sólido presente se aisló y se dejó secar en condiciones ambientales antes del análisis. Cuando no estaba presente ningún sólido, las muestras se dejaban evaporar a temperatura ambiente. Las muestras que produjeron material amorfo, después del tratamiento señalado anteriormente, se redisolviaron y precipitaron usando métodos de adición de antidisolvente (*tert*-butilmetiléter) en condiciones ambientales (aproximadamente 22 °C). Es decir, se añadió el antidisolvente seleccionado a cada solución, hasta que no se pudo apreciar visualmente ninguna precipitación adicional o hasta que no se pudo añadir más antidisolvente. Los disolventes usados en la presente preparación fueron acetonitrilo, acetona, acetato de isopropilo, THF y MTBE. El ácido usado fue ácido oxálico, ácido L-aspártico, ácido maleico, ácido malónico, ácido L-tartárico y ácido fumárico.

#### 35 Ejemplo 6

40 Procedimiento general para la preparación de sal de hemicitrato de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1

45 A una solución de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (que tiene una relación E/Z de aproximadamente 9/1) (5 g, 7,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió ácido cítrico (720,5 mg, 3,76 mmol) disuelto en 2 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadieron 0,5 ml adicionales de agua y la mezcla se agitó durante 1 hora, se concentró al vacío hasta obtener una goma. Se añadió etanol y se concentró la mezcla. El presente proceso se repitió dos veces más y, a continuación, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la mezcla. Tras la concentración, se obtuvo un sólido de color blanco que se secó en dispositivo de secado a presión reducida a 40 °C durante 4 horas y, a continuación, en un horno de vacío durante 19 horas para obtener 5,4 g de un sólido. El análisis mediante XRD indicó la formación de un sólido amorfo.

#### 50 Ejemplo 7

Forma farmacéutica osmóticamente activada para administración ileoyeyunal

55 Se utilizaron los siguientes ingredientes para preparar una forma farmacéutica para administración ileoyeyunal del Compuesto (I):

Capa de núcleo 1	
	mg
Compuesto (I)	100
ácido cítrico	30
lactosa	50
Cabosil® (DSM)	3,5
Estearilfumarato sódico	3,5

Capa de núcleo 2 (núcleo osmótico)	
	mg
Coagulante de Polyox™ (Dow)	400
NaCl	100
Estearilfumarato sódico	3,5

membrana semipermeable	
	mg
Acetato de celulosa NF-398-10	2,5
Acetato de celulosa NF-320S	17
Hipomelosa USP	1
Polietilenglicol 3350 NF	1

recubrimiento entérico	
	mg
Solución de recubrimiento Acyl-EZE® (Colorcon)	20 %
Agua bidestilada	100

5

La mezcla para cada capa de núcleo se midió y se mezcló en seco con el lubricante agregado al final con mezclado adicional. Las 2 mezclas se sometieron a formación de comprimidos por técnicas convencionales de formación de comprimidos en una prensa rotatoria para comprimidos bicapa. Opcionalmente, puede aplicarse un prevestimiento de solución hipomelosa a los núcleos sin recubrir. Las mezclas de los comprimidos se estratificaron en la prensa de comprimidos y se comprimieron para formar un comprimido en una sola compresión.

10

Los ingredientes de la membrana semipermeable se añadieron a una solución de cloruro de metileno: metanol (4:1 p/p) utilizando un mezclador de hélice. Los comprimidos sin recubrir se recubrieron por pulverización y se secaron.

15

Después, estos comprimidos recubiertos se recubrieron entéricamente con la solución acuosa para distintos intervalos hasta que los comprimidos resistieron la liberación en medio ácido durante 2 horas, típicamente, con aumentos de peso de 6 a 15 % y espesores de recubrimiento comprendidos de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros.

20

#### Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

Comprimido con recubrimiento entérico para administración ileoyeyunal

25

200 mg del Compuesto (I) para cada comprimido recubierto se dimensionaron en primer lugar y después se combinaron en seco con 7 mg de croscarmelosa sódica (Ac-Disol®) y 143 mg de celulosa microcristalina (Avicel® PH 101) en un mezclador en V durante de 20 a 30 minutos. Después de esto, se añadieron 5 mg de estearilfumarato sódico como lubricante y se mezcló durante 4 a 5 minutos. La mezcla se conformó en tabletas usando una prensa rotatoria de comprimidos mediante el uso de punzones cóncavos de 5/16 de pulgada. Se preparó una mezcla de revestimiento a partir de 250 g de Eudragit® L-30 D-55, 7,5 g de citrato de trietilo, 37,5 g de talco y 205 g de agua desionizada. Los núcleos de los comprimidos se introdujeron en un recubridor de cubeta perforada que gira a 15 rpm a 40 °C. Esta mezcla se pulverizó con una temperatura de aire de entrada de 44 a 48 °C, una temperatura de aire de salida de 29 °C a 32 °C, una temperatura del producto de 26 °C, girando de 30 a 32 rpm, presión de pulverización de 20 psi y caudal de aire de 30-32 CFM. Después de curar durante 30 minutos con una temperatura de entrada de aire de 60 °C y girar a 15 rpm, el calor se apagó, y los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente mientras giraban. La cantidad de aumento de peso después del recubrimiento es de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % y, típicamente, de aproximadamente 10 %. Los tiempos de disolución para el recubrimiento entérico a un pH de 6,8 se dirigen a más de 80 % en 1 hora.

35

Ejemplo 9

## 5 Gránulos con recubrimiento entérico

Se incorporan gránulos con recubrimiento entérico de un intervalo de tamaño de 300 a 500 micrómetros para su inclusión en cápsulas, bien en cápsulas de gelatina o de hipromelosa, en bolsitas o en envases *stickpacks*, o en una suspensión oral. El compuesto (I) y la hipromelosa de baja viscosidad (aproximadamente 2 %) se dimensionaron y mezclaron en un mezclador en V y, después, se añadieron a un granulador de lecho fluidizado. Los gránulos se formaron pulverizando la solución acuosa de polivinilpirrolidona diluida sobre el polvo y a continuación secando los gránulos en el lecho fluidizado a 45 °C. En el lecho fluidizado, estos gránulos secos se recubren a continuación con una solución transparente de Opadry® en agua para obtener una junta de revestimiento y se secaron. Eudragit® L-30 D-55 como una dispersión acuosa de polímero a 30 %, laurilsulfato de sodio a 0,7 % y Tween® 20 a 2,3 % se combinaron con los plastificantes, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo y se revistieron con el polvo en el lecho fluidizado. Después del secado, la composición final de los gránulos con recubrimiento entérico tiene aproximadamente 81,8 % de principio activo, aproximadamente 1,5 % de hipromelosa, y aproximadamente 0,5 % Opadry Clear, aproximadamente 14,5 % de copolímero de ácido metacrílico, 1,45 % de citrato de trietilo y 0,25 % de monoestearato de glicerilo. Los gránulos secos se cargan en cápsulas de hipromelosa de tamaño 0. A pH 2, las cápsulas se disgregan y los gránulos se liberan de la cápsula, pero menos de un 2 % del fármaco está en solución al cabo de 2 horas.

Ejemplo 10 (Ejemplo comparativo)

## 25 Fármaco en perlas con recubrimiento entérico

Se mezcla 1 kg del fármaco y se mezclan 0,1 kg de talco durante 15 minutos en un mezclador en V. A continuación se tritura y tamiza para obtener un polvo fino. Se prepara una solución aglutinante con PVP al 10 % (p/v) en agua. A continuación se carga una cubeta de recubrimiento con 1 kg de esferas inertes de azúcar (de 20 a 50 mesh). Las esferas de azúcar se pulverizan a continuación con la solución aglutinante y la mezcla de fármacos se aplica a las esferas hasta que se consumió todo el fármaco. Las perlas cargadas con fármaco se secan entonces en un secador de lecho fluidizado.

Se carga un recubridor de lecho fluidizado con 1 kg de las perlas cargadas de fármaco anteriores. A continuación, las perlas se recubren con 1 kg de la solución de recubrimiento del ejemplo 7 y a continuación se secan. Se puede usar talco para reducir la pegajosidad durante el proceso de recubrimiento.

Ejemplo 11

40 Dosificación ileoyeyunal de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene una relación de isómeros E/Z de aproximadamente 9/1 en ratas

45 El compuesto (I) se dosificó en 10 mg/ml de solución acuosa de citrato a 20 mg/kg a ratas Wister-Hans. La base libre del Compuesto (I) se disolvió en solución acuosa de ácido cítrico (que contenía 0,5 equivalentes de ácido cítrico anhidro). El experimento se repitió 3 veces cada uno en 2 brazos independientes, y se incluyó un brazo de alimentación forzada por sonda oral (PO) en cada estudio. La dosificación intrayeyunal (IJ) e intraduodenal (ID) se realizó en ratas canuladas. En el primer estudio, se produjo un aumento de aproximadamente 40 veces en la ABC para el grupo de dosis IJ en comparación con el grupo PO, y el metabolito principal, presente en el brazo PO se redujo en 20 veces en el grupo IJ.

Ejemplo 12

55 Permeación *in vitro* en cámaras de uso a través de diferentes regiones intestinales de rata

60 Reactivos: Tampón 10X Krebs-Ringer (KRB) que comprende NaCl 1,26 M (Promega, Madison, WI), KCl 25 mM, NaHCO<sub>3</sub> 250 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 12 mM, MgCl<sub>2</sub> 12 mM, CaCl<sub>2</sub> 25 mM y D-Glucosa 18 g/l (todos de Sigma Aldrich, St. Louis, MO) preparado y almacenado individualmente para evitar la cristalización. Diluir a Concentración de trabajo IX antes del uso y el pH ajustado bien con perfusión de carbogen durante 20 min a pH 7,4 (KRB oxigenada) o HCl 1 M (Alfar Aesar, Ward Hill, MA) a pH 3,5, 6,5 o 7,4. Se adquirieron rojo fenol al 0,1 %, antipirina y Atenolol de Sigma Aldrich, St. Louis, MO.

65 Regida y preparación de tejido intestinal: se aclimataron ratas Sprague-Drawley vírgenes hembras adultas de 4 a 9 meses de edad (Harlan Laboratories, Livermore, CA) en las instalaciones durante un mínimo de 3 días antes de la experimentación. Deben evitarse los animales adolescentes y geriátricos para evitar las diferencias relacionadas con la edad en la morfología y función gastrointestinal. Los animales fueron alojados según los protocolos de cría IACUC

que incluyen 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y se permitió pienso y agua a voluntad. La recogida de tejido se debe realizar a un animal de cada vez para mantener la viabilidad tisular. Un animal de cada vez, las ratas se anestesiaron en una cámara de gas precintada perfundida lentamente con dióxido de carbono al 10 % (v/v)/min para minimizar el estrés sobre la mucosa nasal durante aproximadamente 3-5 minutos o hasta la completa sedación por falta de respuesta por pinchazo en el dedo del pie y respiración superficial. Las ratas se sometieron a eutanasia rápidamente mediante dislocación cervical.

Se usó un protocolo de la bibliografía modificado (D. I. Kosik-Bogacka, *et al.*, (2011) "The effect of L-ascorbic acid and/or tocopherol supplementation on electrophysiological parameters of the colon of rats chronically exposed to lead" *Med. Sci. Monit.* **2011** 17(1):BR16-26). Se realizó una incisión en línea para exponer la cavidad abdominal. La longitud del tejido gastrointestinal desde el estómago a través del colon ascendente se diseccionó en una pieza y se colocó en una bandeja de disección previamente enfriada llena con KRB oxigenado enfriado con hielo a pH 7,4. Los tejidos se trasladaron rápidamente a una bandeja de disección nueva llena con KRB oxigenado enfriado con hielo a pH 7,4 y se burbujó continuamente gas de carbógeno (95 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>)(CryoSpec, South San Francisco, CA). Los distintos segmentos del intestino se separaron a continuación con un escalpelo según los esquemas. El estómago comprendía aproximadamente 1,5 pulgadas, el duodeno aproximadamente 2 pulgadas, el yeyuno aproximadamente 8-10 pulgadas, íleon aproximadamente 1 pulgada y el colon ascendente, *aproximadamente* 1 pulgada.

A continuación, cada segmento tubular se cortó longitudinalmente a lo largo del borde mesentérico para exponer la superficie luminal. El contenido intestinal se lavó suavemente con cuidado para no alterar el epitelio luminal. Cada segmento se cortó adicionalmente en trozos más pequeños que medían aproximadamente 8 mm x 10 mm, se estiraron suavemente y se montaron sobre los pasadores sobre una mitad de una cámara de difusión vertical Ussing (Navicte®; Harvard Apparatus Inc., Holliston, MA) con un área de superficie eficaz de 0,49 cm<sup>2</sup>. Los segmentos montados se inspeccionaron visualmente para determinar la presencia de desgarros antes de fusionarlos con la segunda mitad de la cámara. Las cámaras se llenaron inmediatamente con 5 ml de KRB con pH equilibrado al fisiológico (cámaras de mucosa: Estómago pH 3,5, duodeno pH 6,5, yeyuno pH 6,5, íleon pH 7,4, pH 6,5; cámaras Serosal: Todas las secciones a pH 7,4). Cada unidad completa de cámara Ussing se montó en serie sobre un bloque térmico termocirculado mantenido a 37 °C y se conectó a un colector de gas purgado continuamente con gas carbógeno a un caudal de 3-5 burbujas/segundo. Se añadió rojo fenol (10 ul al 0,1 %) a cada cámara de mucosa para comprobar el pH de equilibrio y evidencia de desgarros microscópicos en tejido.

Protocolo Experimental: (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo que tiene una relación de aproximadamente 9/1 E/Z (muestras experimentales y muestras de control) se preparó inicialmente como una disolución madre de 10 mM en DMSO 100 %. El detalle experimental se llevó a cabo según (S. Haslam, *et al.*, "Intestinal Ciprofloxacin Efflux: The Role of Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2)" *Drug Met. Disp.* **2011** 39(12):2321-28). En resumen, se retiró un volumen idéntico de KRB y se sustituyó por el volumen de cada compuesto para obtener una concentración inicial de 100 uM. Se incluyó antipirina y atenolol en cada experimento como controles internos de referencia con un máximo de 5 compuestos totales (que incluyen controles de referencia) en cada experimento. Las muestras (100 ul) se extrajeron de la cámara de mucosas a t=0 y t=150 min, mientras que se retiraron muestras de 100 ul de la cámara de serosas a t=30, 60, 90 y 150 min. Las muestras se colocaron en una placa de 96 pocillos, se congelaron a -80 °C para su análisis mediante RapidFire-LC-MS/MS. La permeabilidad aparente, P<sub>app</sub> se expresó como P<sub>app</sub> = (dQ/dt).1/(A.C<sub>0</sub>) donde dQ/dt es la velocidad de transporte desde la cámara mucosa a la serosa, A es el área de superficie eficaz del tejido C<sub>0</sub> es la concentración inicial en la mucosa (A. Sjoberg, *et al.*, "Comprehensive study on regional human intestinal permeability and prediction of fraction absorbed of drugs using the Ussing chamber technique" *Eur. J Pharm. Sci.* **2013** 48: 166-180).

Los resultados del Compuesto anterior se muestran en la Figura 7. Por lo general, existe mayor permeabilidad en las regiones distales del tracto GI en comparación con cualquiera del estómago o el duodeno y, en particular, las permeabilidades estadísticamente incrementadas del compuesto anterior en las regiones yeyúnica, ileal y colónica.

### Ejemplo 13

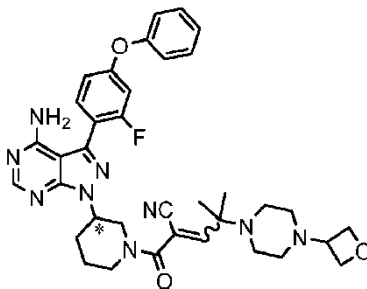
#### Ensayo de disolución

El ensayo de disolución se llevó a cabo según la sección 711 de la Farmacopea de los Estados Unidos ([http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c711h.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c711h.html)) usando el aparato 2 (paleta a 75 rpm) con la alternativa de sumidero 2A. Los baños contenían 900 ml para los ensayos tanto de ácido (pH 2 o 3) como a pH 6,8 pruebas a 37 °C (± 0,5 °C). Para estudiar el suministro al íleon, también se puede realizar la disolución a pH 7,4. Si la prueba de disolución se realiza en el intervalo superior a pH 6, se deben agregar aditivos (tales como tensioactivos espumantes o ciclodextrinas) al medio para disolver el Compuesto (I) y garantizar las condiciones de hundimiento.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral sólida, que es típicamente un comprimido o cápsula, que comprende:

5 (A) un material de núcleo que comprende el isómero (E), el isómero (Z), o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo, (S)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo, o una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo (Compuesto (I)) que tiene la estructura:



Compuesto (I)

15 donde \*C es un centro estereoquímico;  
y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 (B) un recubrimiento entérico;  
(C) un subrecubrimiento bajo el recubrimiento entérico, en donde el subrecubrimiento:

25 (1) es un polímero erosionable soluble en agua o hidrófilo, siendo dicho polímero un polímero de bajo peso molecular seleccionado de hidroximetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidonas, polisacáridos, un derivado de polisacárido, alcoholes polivinílicos, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), y un copolímero de bloque de PEG-PPG; o

30 (2) comprende una composición insoluble en agua que comprende: (i) partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales en la composición insoluble en agua; o (ii) partículas hidrófilas insolubles en agua que producen el hinchamiento del subrecubrimiento cuando entran en contacto con un medio acuoso; y

35 (D) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la forma farmacéutica oral sólida tiene un inicio de la liberación de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la porción yeyuno-ileal del intestino de un mamífero después de la administración; y

en donde la forma farmacéutica oral sólida libera al menos 80 % de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en 120 minutos en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de 6,4 a 7,4.

40 2. La forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 1, en donde la forma farmacéutica oral sólida libera menos de 10 % en peso de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en 1,5 horas en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de menos de 3 o un pH de 4,5 a 5,0; y en donde la forma farmacéutica oral sólida libera no menos de 80 % en peso de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de veinte minutos a dos horas en un recipiente de disolución que comprende una solución acuosa a un pH de 6,4 a 7,4.

45 3. La forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el subrecubrimiento (C):

50 (a) comprende una composición insoluble en agua que comprende partículas de un compuesto soluble en agua;

(b) comprende una composición insoluble en agua que comprende partículas hidrófilas insolubles en agua que producen el hinchamiento del subrecubrimiento cuando entran en contacto con un medio acuoso;

55

- (c) es una composición insoluble en agua que comprende partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales en la composición insoluble en agua que produce la entrada de agua en el interior de la forma farmacéutica oral sólida y la difusión de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino; o
- 5 (d) es una composición insoluble en agua que comprende partículas de un compuesto soluble en agua que puede formar canales que son impermeables para el Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero que permite la entrada de agua y el hinchamiento y la rotura del subrecubrimiento, lo que produce la liberación de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 4. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la solución acuosa es un fluido intestinal simulado a un pH de 6,4 a 7,4.
- 15 5. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la forma farmacéutica oral sólida comprende una sal ácida farmacéuticamente aceptable de Compuesto (I).
6. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material de núcleo (a) comprende además:
- 20 (a) un ácido farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para formar una solución acuosa ácida dentro de la forma farmacéutica oral sólida antes de la liberación de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a partir de la forma farmacéutica oral sólida; y/o
- 25 (b) un tensioactivo que está presente a una concentración superior a su concentración micelar crítica tras la disgregación en 50 ml de medio acuoso.
7. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tamaño medio de partículas de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,3 micrómetros a 100 micrómetros.
- 30 8. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el recubrimiento entérico (B):
- (a) tiene de 5 a 500 micrómetros de espesor; y/o
- 35 (b) se selecciona de gelatina polimerizada, goma laca, copolímero de ácido metacrílico tipo CNF, butirato ftalato de celulosa, hidrógenoftalato de celulosa, propionatoftalato de celulosa, acetatoftalato de polivinilo (PVAP), acetatoftalato de celulosa (CAP), acetato-trimetilato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de dioxipropilmetilcelulosa, carboximetil etilcelulosa (CMEC), acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido (met)acrílico, en donde dichos polímeros están hechos de un monómero y dichos copolímeros están hechos a partir de dos o más monómeros, en donde dichos monómeros se seleccionan de acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de etilo, preferiblemente en donde el recubrimiento entérico comprende un polímero de poli(met)acrilato; y/o
- 40 (c) comprende un derivado de celulosa, preferiblemente en donde el derivado de celulosa se selecciona de metilcelulosa, ftalatoacetato de celulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa (HPMCP), succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS) y de acetatosuccinato de hidroximetilcelulosa (HPMCAS); y/o
- 45 (d) comprende un polímero de acetatoftalato de polivinilo (PVAP).
- 50 9. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable (D) se selecciona independientemente de aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, tampones, antiadherentes, deslizantes, disgregantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, cargas, saborizantes, colores, lubricantes, sorbentes, conservantes, plastificantes, y edulcorantes.
- 55 10. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el Compuesto (I) es una mezcla (E) y (Z) de una mezcla de isómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo.
- 60 11. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el Compuesto (I) es una mezcla (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enitrilo.
- 65 12. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde al menos 85 % en peso del Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E).



13. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una forma amorfa sustancialmente pura.
- 5 14. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en un método para tratar una enfermedad que puede tratarse por la inhibición de BTK en un paciente con una necesidad reconocida del mismo, en donde dicho método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 15. La forma farmacéutica oral sólida para usar según la reivindicación 14, en donde la enfermedad se selecciona de una enfermedad autoinmune, cáncer, y una enfermedad inflamatoria, preferiblemente una leucemia o linfoma, y además opcionalmente en donde la leucemia o linfoma se selecciona de chronic lymphocytic leukemia (leucemia linfocítica crónica - CLL), small lymphocytic lymphoma (linfoma linfocítico de células pequeñas - SLL), mieloma múltiple, linfoma de células del manto, y linfoma de linfocitos B no de Hodgkin.
- 15

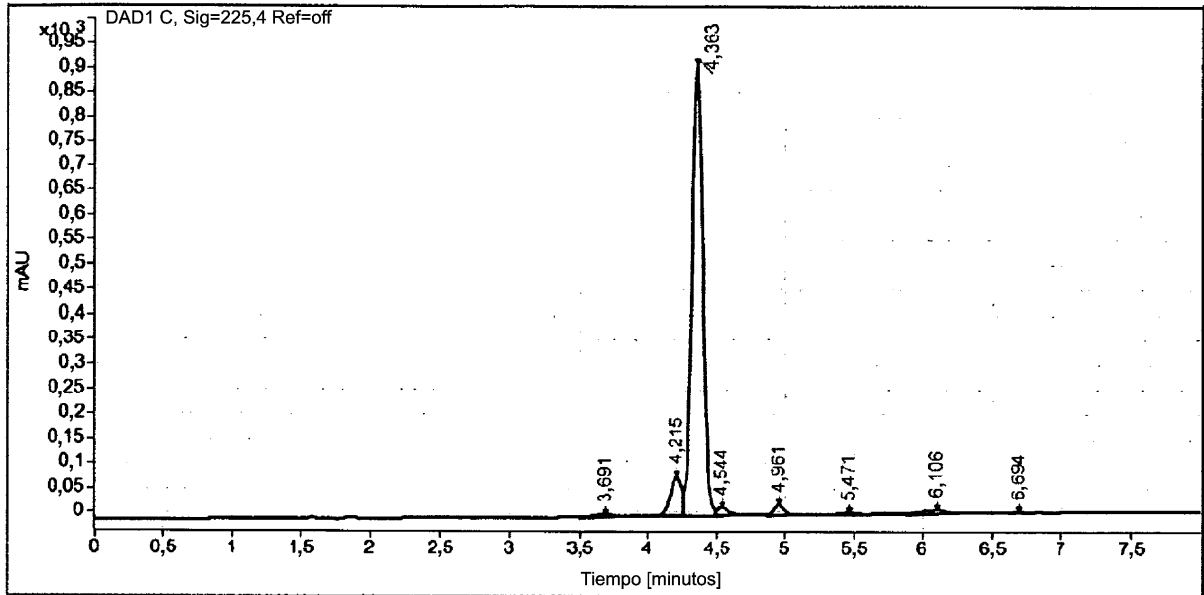


Fig. 1A

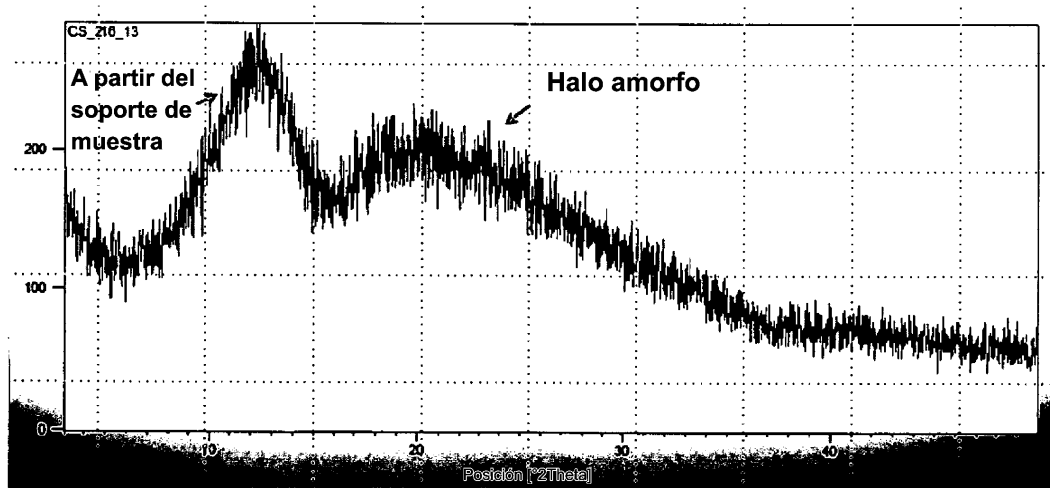
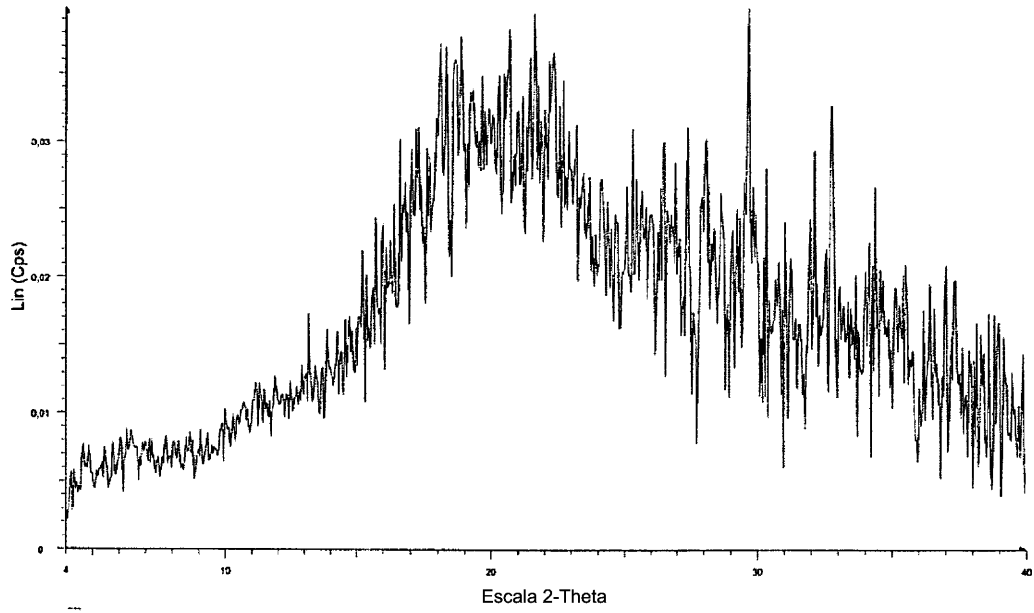
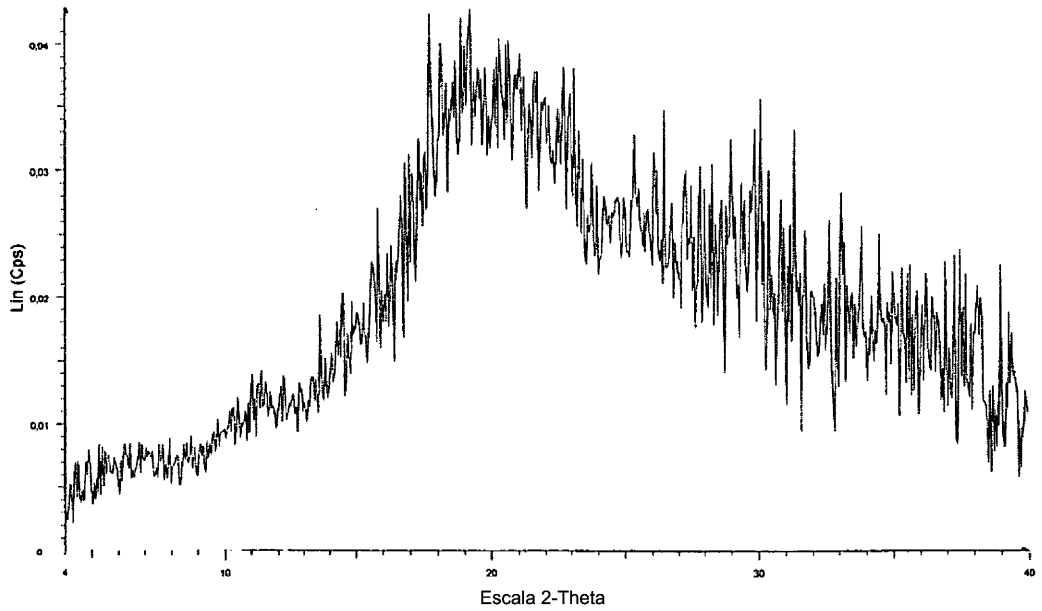


Fig. 1B



**Fig. 2A**



**Fig. 2B**

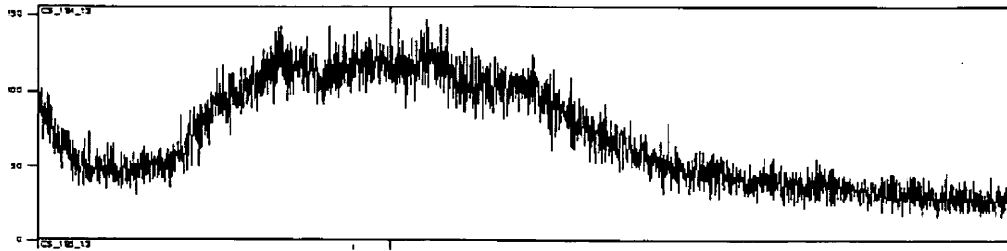


Fig. 3

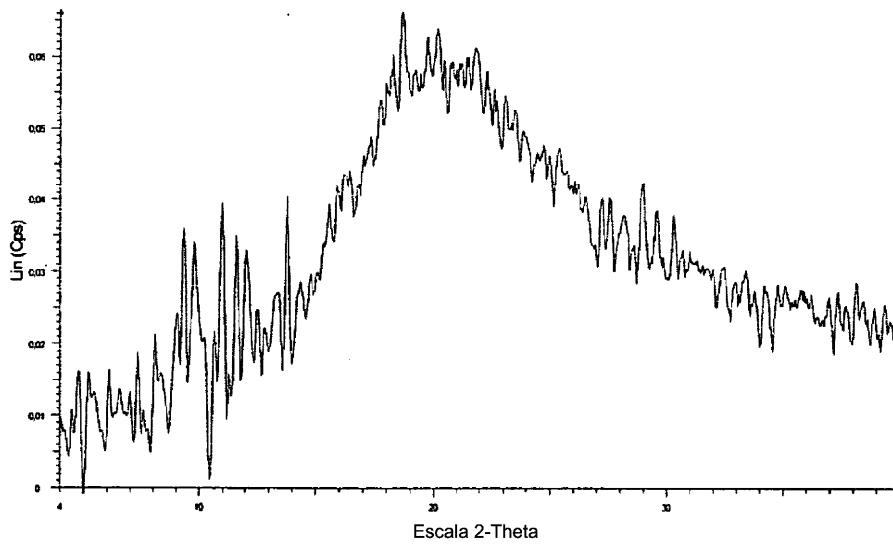


Fig. 4

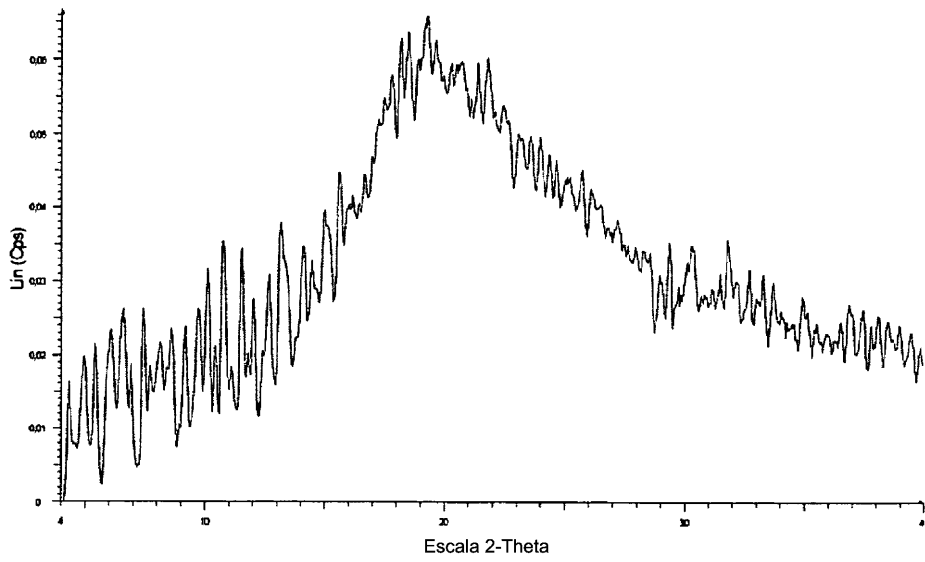


Fig. 4A

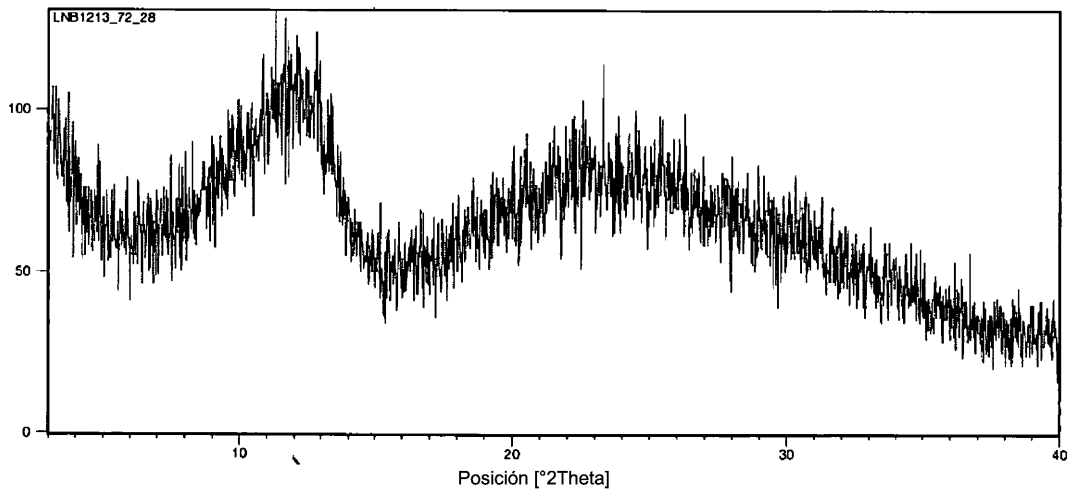


Fig. 5

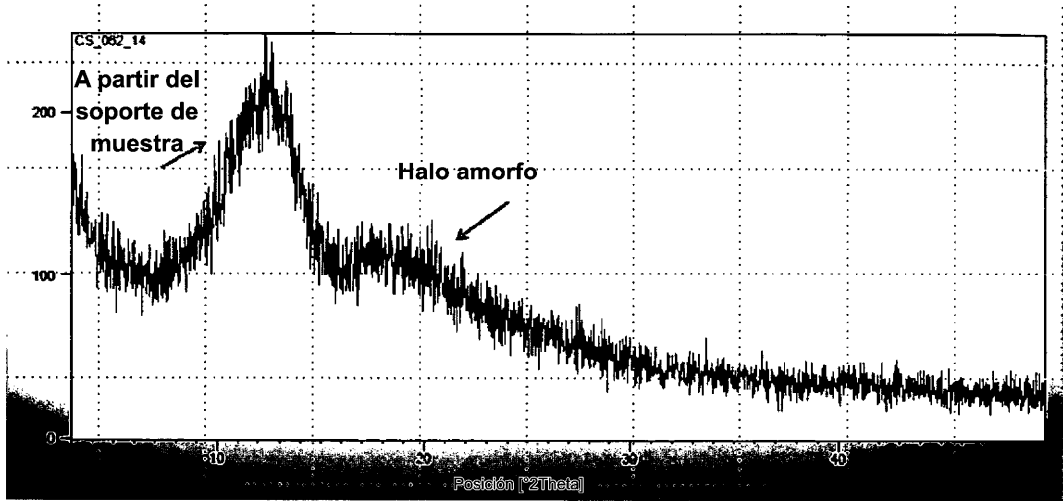


Fig. 6

$P_{app}$  media del Compuesto (I) en 5 regiones del GIT  
(prueba de la t bilateral \* $p < 0,05$ )

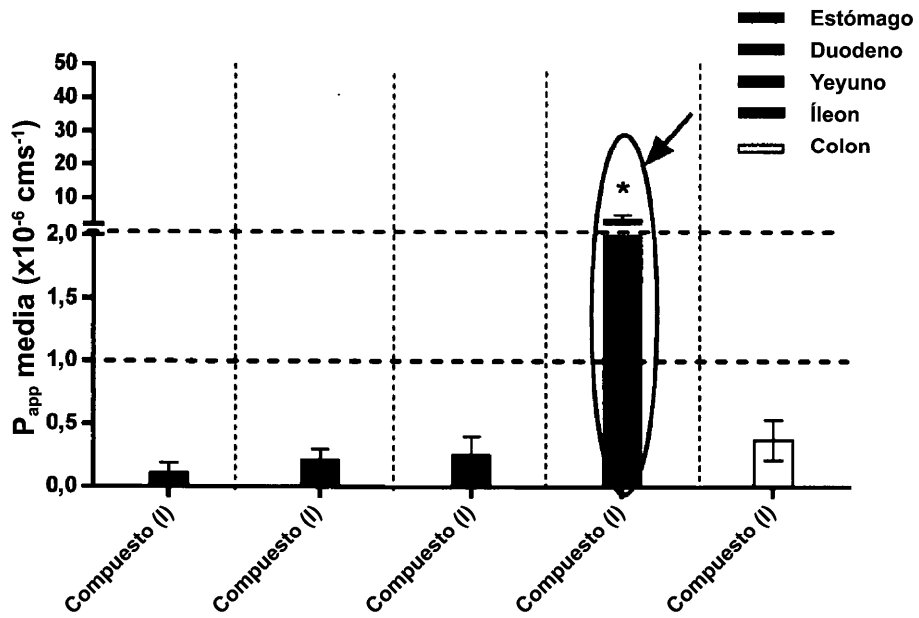


Fig. 7