



19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 170 143**

51 Int. Cl.⁷: A61K 31/00

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **95915852.8**

86 Fecha de presentación: **04.04.1995**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 754 045**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.1997**

54 Título: **Composiciones que comprenden halofantrina en una forma especial.**

30 Prioridad: **07.04.1994 GB 9406858**
13.08.1994 GB 9416404

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.08.2002

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.08.2002

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM PLC**
New Horizons Court
Brentford, Middlesex TW8 9EP, GB

72 Inventor/es: **Charman, William, Neil y**
Porter, Chr. J. H.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

DESCRIPCION

Composiciones que comprenden halofantrina en una forma especial.

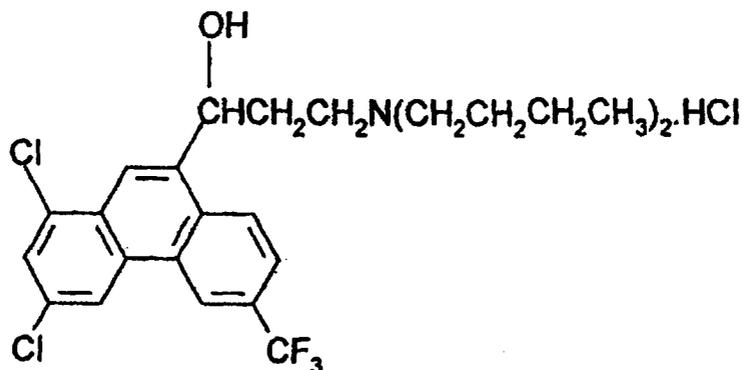
5 La presente invención se refiere al uso del compuesto halofantrina en medicina y a formulaciones farmacéuticas que lo contienen.

El hidrocloreuro de halofantrina, es decir, el compuesto de estructura:

10

15

20



25

es un compuesto antimalaria disponible actualmente de forma comercial en muchos países en todo el mundo (HALFANTM - Smith Kline & French Laboratories Limited). Aunque se ha demostrado que es muy eficaz en el tratamiento de infecciones de malaria, su absorción tras la administración oral es mala y con frecuencia variable y los perfiles en plasma erráticos resultantes pueden limitar la eficacia terapéutica y estimular potencialmente el desarrollo de resistencia. Además, la mala solubilidad en agua y en lípidos del hidrocloreuro de halofantrina ha limitado el desarrollo de formulaciones inyectables. Las formulaciones inyectables pueden ser potencialmente muy valiosas para el tratamiento de formas severas de malaria, en particular, de la malaria cerebral. Por tanto, existe una gran necesidad de desarrollar formulaciones de halofantrina que se absorban de una forma más consistente y eficaz.

35

Se ha descubierto ahora que proporcionar formulaciones de halofantrina en forma de base libre (en contraposición a las formulaciones de sal hidrocloreuro usadas actualmente) cumple estos requerimientos y proporciona formulaciones nuevas y eficaces para el tratamiento de la malaria.

40

La presente invención proporciona por tanto, en un primer aspecto, halofantrina en forma de su base libre ("halofantrina base libre") y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración intravenosa, caracterizada porque la formulación es una formulación con base lipídica.

45

Por ejemplo, se puede preparar *in situ* una formulación con base lipídica para administración intravenosa usando IntralipidTM, en la que la halofantrina base libre se incorpora en la fase lipídica interna de la emulsión intravenosa disponible comercialmente como se describe a continuación. Más preferiblemente, se pueden preparar emulsiones *de novo* con base lipídica adecuadas para administración intravenosa en las que la halofantrina base libre se incorpora inicialmente en la fase lipídica interna que se emulsiona entonces en una fase externa adecuada.

50

Otros vehículos con base lipídica adecuados incluyen, por ejemplo, emulsiones preparadas a partir de triglicéridos de cadena corta, media o larga (o diglicéridos o derivados de ácidos grasos) tales como aceite de soja, que se han emulsionado con un agente emulsionante sintético o natural (por ejemplo lecitina). Además, dichas composiciones pueden contener también un tensioactivo como Tween[®] 80.

55

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a formulaciones orales de halofantrina base libre. Más particularmente, las formulaciones son formulaciones líquidas o semisólidas de la base libre que se administrarán en forma de formulación de cápsula de gelatina blanda o de gelatina dura. Tales formulaciones se pueden preparar usando técnicas convencionales y en particular incluyen formulaciones lipídicas dispersadas, formulaciones autoemulsionables, microemulsiones y formulaciones sólidas dispersables. En particular, se pueden preparar formulaciones lipídicas dispersadas disolviendo la base libre en un vehículo lipídico apropiado que puede o no incluir un tensioactivo sintético o natural que promoverá la emulsión de la formulación después de la administración oral. Son vehículos aceptables los triglicéridos,

60

ES 2 170 143 T3

diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos o los derivados de ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos. Los ácidos grasos de cadena larga, los ácidos grasos de cadena media y de cadena corta son adecuados, siendo los ácidos grasos de cadena larga y media o sus triglicéridos particularmente preferidos. Más especialmente, las formulaciones preferidas son las que comprenden halofantrina base libre, un lípido triglicérido de cadena media/larga, un lípido mono y diglicérido de cadena media/larga y un tensioactivo.

Los lípidos mono y diglicéridos de cadena media adecuados incluyen CapmulTM MCM (mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (ácidos caprílico y cáprico), disponibles de Karlshamns Lipids, Columbia, Ohio, EEUU). Los lípidos mono y diglicéridos de cadena larga adecuados incluyen MaisineTM 35-1 (mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena larga de aceite de maíz, disponibles de Gattefosse s.a., Francia).

Los triglicéridos de cadena media adecuados incluyen MiglyolTM 810 (triglicérido de aceite de coco fraccionado (ácido caprílico C₈ y ácido cáprico C₁₀); MiglyolTM 812 (triglicérido de aceite de coco fraccionado (ácidos grasos C₈-C₁₀)); MiglyolTM 818 (triglicérido de aceite de coco fraccionado (ácidos grasos C₈-C₁₀) con una porción del 5% de ácido linoleico); CaptexTM 300 (triglicérido de ácidos grasos caprílico/cáprico C₈-C₁₀); CaptexTM 350 (triglicérido de aceite de coco fraccionado que contiene ácidos grasos C₈-C₁₀-C₁₂) y CaptexTM 355 (triglicérido de ácidos grasos caprílico/cáprico (C₈-C₁₀)). Los triglicéridos de cadena larga adecuados incluyen aceite de cacahuete, aceite de cartamo y aceite de soja; otros triglicéridos de cadena larga adecuados serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones líquidas autoemulsionables/autodispersables adecuadas incluyen, por ejemplo, halofantrina base libre disuelta en un vehículo adecuado como aceite de cacahuete o CaptexTM 355 y uno o más agentes dispersantes/tensioactivos como glicéridos poliglicolizados, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerol, derivados de glicerol polietoxilados, derivados éster de sorbitán, derivados éster de polioxietilen-sorbitán y otros agentes dispersantes/tensioactivos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Las formulaciones más fiables o absorbidas fácilmente permiten manipulaciones de la dosis por unidad de formulación y de la frecuencia de dosificación para el tratamiento agudo con el fin de obtener concentraciones en plasma terapéuticas adecuadas de halofantrina.

Las formulaciones autoemulsionables/dispersables semisólidas adecuadas incluyen, por ejemplo, halofantrina base libre disuelta en una matriz sólida o semisólida que se dispersa o forma una microemulsión/sistema micelar al entrar en contacto con un ambiente acuoso.

Las formulaciones semisólidas o sólidas que contienen la base libre se pueden preparar incorporando la base libre fundida (preparada inicialmente como forma cristalina o amorfa) con excipientes apropiados que se dispersan o forman una solución micelar al entrar en contacto con el agua. Esta técnica tiene la ventaja de conseguir elevadas cargas de fármaco por dosis unitaria y la naturaleza sólida/semisólida de la formulación limita los posibles cambios físicos que puedan producirse en formulaciones con base líquida. Por otro lado, tales formulaciones pueden llenarse en cápsulas de gelatina dura o blanda.

Las matrices representativas adecuadas para preparar sistemas semisólidos/sólidos incluyen, aunque sin estar limitadas a las mismas, polietilenglicol 6000 (PEG 6000), un excipiente farmacéutico GelucireTM (tal como GelucireTM 44/14, que es un aceite de calidad alimentaria hidrogenado que contiene glicéridos C₈-C₁₈ y ácidos grasos etoxilados C₈-C₁₈ disponible de Gattefosse S.A., 36 Chemin de Genas, F-69800, Saint Preist, Francia), o Vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000), disponible de Eastman Chemical, Kinsport, TN, EEUU) o combinaciones de los mismos. Estos sistemas pueden incluir además agentes adicionales como tensioactivos/dispersantes y excipientes convencionales de formulación como dióxido de silicio, lactosa y almidón y polivinilpirrolidona.

Serán evidentes para los técnicos en la materia formulaciones alternativas para uso oral e incluirán, por ejemplo, formulaciones solubilizadas preparadas usando una mezcla de tensioactivo y disolvente común, formulaciones sólidas secadas por aspersion en las que la base libre se ha disuelto en un disolvente y luego se ha secado por aspersion sobre un sistema soporte, formulaciones con una matriz base en las que el sistema matriz se disuelve/erosiona lentamente, liberando de este modo lentamente la forma halofantrina base libre.

Los datos y ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención. La solubilidad del hidrocloreuro de halofantrina en un lípido triglicérido tal como aceite de cacahuete es menor que 1 mg/ml, mientras que la halofantrina base libre cristalina es soluble en triglicéridos en concentraciones superiores a 80 mg/ml, y la

ES 2 170 143 T3

forma amorfa de la base es miscible/soluble con aceite de cacahuete en concentraciones superiores a 400 mg/ml. (A efectos comparativos, la solubilidad del hidrocloreto de halofantrina en soluciones acuosas es aproximadamente de 1 $\mu\text{g/ml}$).

5 *Preparación de halofantrina base libre (Hf) cristalina*

Se disolvieron 4,3 g de Hf·HCl (equivalente a 4 g de base libre) en 200 ml de etanol al 100%. La solución etanólica se agitó entonces vigorosamente con un agitador magnético mientras se añadían lentamente a la solución 10 ml de una solución de NaOH 1M (1,2 equivalentes molares de Hf). La solución se agitó durante otros 10 minutos, después de los cuales se añadieron lentamente cristales iniciadores de base cristalina y 10 ml de agua Milli-Q). La solución se dejó agitando durante toda la noche, después de lo cual se filtró (papel de filtro Whatman n° 1) y se lavó con 200 ml de etanol/agua (50:50). El sólido se secó a vacío sobre P_2O_5 a 60°C durante 24 horas. El rendimiento fue de forma típica de 75 a 80 %, p.f. 81-84°C.

Las técnicas usadas para caracterizar la base Hf sólida incluyen DSC (para determinar el inicio de la fusión) (de forma típica de 80 a 81°C) y la entalpía de fusión (de forma típica de 62 a 64 J/g), análisis termogravimétrico para cuantificar la presencia de disolventes volátiles (secado hasta menos de 0,5 %), RMN, espectrometría de masas y HPLC para determinar la identidad y pureza.

20 *Preparación de halofantrina base libre (Hf) amorfa*

Se preparó halofantrina base libre amorfa a partir del material cristalino. Se disolvieron 4 g de Hf base cristalina en aproximadamente 150 ml de diclorometano seco y se filtró (papel de filtro Whatman n° 1) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se evaporó entonces el disolvente en un evaporador rotatorio a 50-60°C y se secó entonces la base Hf amorfa a vacío sobre P_2O_5 a 60°C durante 24 horas. El análisis termogravimétrico indicó menos de un 0,5 % de pérdida de peso al calentar de 30 a 200°C.

1. *Formulaciones intravenosas*

A. Se preparó una preparación intravenosa de halofantrina base libre usando una emulsión de lípido disponible comercialmente (IntralipidTM, disponible de Baxter Healthcare). Por ejemplo, se prepararon lotes de treinta ml en condiciones asépticas mediante la adición gota a gota cuidadosa de una cantidad apropiada (aproximadamente 500 μl) de una solución de halofantrina base libre (120 mg/ml) en dimetilformamida a IntralipidTM, mientras se agitaba en un agitador vorticial rápidamente la emulsión en un vaso de vidrio silanizado limpio. La emulsión se examinó en un microscopio de luz polarizada para confirmar la ausencia de material precipitado alguno.

B. La preparación de una emulsión que contiene halofantrina base libre adecuada para administración intravenosa se puede llevar a cabo también disolviendo en primer lugar la halofantrina base libre en una fase lipídica apropiada y luego preparando la emulsión. Por ejemplo, se preparó halofantrina base libre en una concentración de 40 mg de Hf base por g de aceite de soja. Se dispersaron 1,2 gramos de fosfolípidos de huevo (disponibles de Pfanstiehl Laboratories Inc., IL, EEUU) en aproximadamente 70 ml de agua destilada, después de lo cual se añadieron 10 gramos de aceite de soja (que contenía Hf base) y se llevó la masa final de la formulación hasta 100 gramos mediante la adición de agua destilada. Se preparó una emulsión “gruesa” en primer lugar usando un emulsionador mezclador de laboratorio Silverson de alto cizallamiento (Silverson Machines Ltd, Reino Unido). Esta emulsión se sometió entonces a un ciclo en un Microfluidizador modelo 110-Y (Microfluidics Corp., MA, EEUU) funcionando aproximadamente a $1,03 \times 10^5$ kPa. Se produjo una emulsión uniforme (que contenía 4 mg de base Hf por gramo de emulsión) con un tamaño de gota final de aproximadamente 250 nm, estimado por espectroscopía de correlación de fotones). Según necesidades, la osmolaridad de la emulsión se ajustó con un agente apropiado como glicerol y se controló el pH. Si se consideraba necesario, la formulación de HCl de halofantrina insoluble en la fase externa puede evitarse controlando el pH de la fase externa o mediante la adición de un tensioactivo solubilizador a la fase externa. La emulsión se podría esterilizar por tratamiento en autoclave o haciéndola pasar a través de un filtro esterilizador. La concentración de la Hf base en la emulsión se puede optimizar alterando la proporción de aceite en la emulsión entre valores típicos de 1 a 25 % p/p y concentraciones de fármaco entre 0,1 y 10 mg/ml de emulsión.

La Figura 1 representa el perfil de concentración plasmática de halofantrina media frente al tiempo después de la administración intravenosa de halofantrina base libre/IntralipidTM descrita en (A) a tres perros Beagle macho en ayunas. El nivel de dosificación de halofantrina fue de 1,6 mg/kg y la concentración plasmática de halofantrina se determinó usando un ensayo HPLC validado.

2. Formulaciones orales

La inesperada alta solubilidad y miscibilidad en lípidos de la halofantrina base libre ha permitido el desarrollo de muchas técnicas de formulación oral diferentes. Por ejemplo, se puede formular halofantrina base libre como solución lipídica, o como formulaciones que se dispersan rápidamente al entrar en contacto con el agua.

2.1 Formulaciones con base lipídica

Se prepararon una serie de formulaciones diferentes de halofantrina base libre y se evaluaron en estudios de biodisponibilidad llevados a cabo en perros Beagle. Como punto de referencia, la biodisponibilidad absoluta descrita (media \pm desviación típica, n=4) de comprimidos de hidrocloreuro de halofantrina de 250 mg (HALFANTM) en perros Beagle en ayunas es 7,1 +4,6% (Humberstone *et al.*, Pharm. Res., 11, S-292, 1994).

Por ejemplo, se llevó a cabo un estudio cruzado de biodisponibilidad relativa que comparó las siguientes formulaciones: (i) un comprimido de Hf·HCl de 250 mg disponible comercialmente convencional (HALFANTM), (ii) una solución de Hf base en aceite de cacahuete (233 mg de base disueltos en un volumen total de 1 ml de aceite de cacahuete), (iii) una formulación de liberación de fármaco autoemulsionable (FLFA) que comprende 233 mg de Hf base, 400 mg de aceite de cacahuete y 350 mg de TagatTM TO (Th. Goldschmidt AG, Essen, Alemania) y (iv) una formulación de liberación de fármaco autoemulsionable (FLFA) que comprende 233 mg de Hf base, 400 ml de MiglyolTM 812 y 350 mg de TagatTM TO. TagatTM TO es un derivado de aceite de ricino polietoxilado que proporciona la autoemulsión de la formulación y MiglyolTM es un triglicérido de cadena media. Para este fin también se podrían usar tensioactivos convencionales (con calidad GRAS). MiglyolTM 812 es un triglicérido de cadena media convencional disponible de R. P. Scherer Pty. Ltd. Toda la formulación lipídica de la base libre de Hf se llenó en cápsulas de gelatina blandas alargadas (tamaño de 22 minim (aproximadamente 22 gotas).

El estudio de biodisponibilidad se llevó a cabo como un estudio cruzado al azar de cuatro tratamientos y cuatro períodos realizado en cuatro perros Beagle macho. El período de lavado entre tratamientos fue de 10 días. Los perros se sometieron a ayuno durante las 12 horas previas a la administración del fármaco y durante un período de 10 horas después de la administración del fármaco, después de lo cual se alimentaron en intervalos de 24 horas. El agua estaba disponible *ad libitum*.

Se tomaron muestras de sangre venosa (2,5 ml), mediante un catéter implantado en la vena cefálica, antes de la medicación (-15 min) y 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 210, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas después de la administración oral de medicación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos estériles que contenían 4,5 mg de EDTA dipotásico. Se separó el plasma por centrifugación y se almacenó congelado a -70°C hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas de halofantrina y desbutilhalofantrina (el metabolito principal) se determinaron por un ensayo de HPLC validado usando detección UV (Humberstone y colaboradores, J. Pharm. Biomed. Anal. en prensa, 1995).

Los parámetros farmacocinéticos calculados incluían el área bajo la curva del perfil de concentración plasmática frente al tiempo desde cero a infinito ($ABC^{0 \rightarrow \infty}$), así como la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el tiempo requerido para alcanzar $C_{máx}$ ($T_{máx}$). Los datos de ABC se calcularon usando la regla trapezoidal lineal hasta la última concentración plasmática medida y añadiendo el área extrapolada calculada dividiendo la última concentración plasmática medida por la constante de velocidad de eliminación terminal.

La Figura 2 representa el perfil de concentración plasmática de Hf media (\pm d.t., n=4) frente al tiempo después de la administración oral de las diferentes formulaciones a cuatro perros Beagle en ayunas. El nivel de dosis fue de 233 mg de Hf base.

La Tabla 1 presenta el resumen de los parámetros farmacocinéticos de este estudio (media \pm d.t., n=4) y las relaciones promedio de los valores de ABC de las formulaciones de Hf base con respecto al comprimido de Hf·HCl de 250 ml.

ES 2 170 143 T3

TABLA 1

Parámetro	Comprimido de Hf·HCl	Solución de aceite de cacahuete	FLFA de Miglyol TM	FLFA de aceite de cacahuete
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	487 ± 230	1467 ± 650	1399 ± 921	1950 ± 306
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$2,9 \pm 0,3$	$3,4 \pm 1,3$	$3,7 \pm 1,7$	$2,4 \pm 0,7$
Relación de ABC	-	$3,2 \pm 0,9$	$3,2 \pm 1,8$	$4,6 \pm 1,6$
Intervalo de relaciones de ABC		(2,2-4,6)	(0,4-4,3)	(2,8-6,2)

2.2 Formulaciones autoemulsionables

Se prepararon tres sistemas autoemulsionables a partir de los siguientes componentes:

Formulación A

Formulación autoemulsionable de cadena media (tamaño de partículas 0,1 a 1 μ m)

Composición (p/p)	Componentes	Intervalo de trabajo (p/p)
20,0 %	Halofantrina base	0 a 35 %
23,3 %	Capmul TM MCM	10 a 40 %
46,7 %	Captex TM 355	20 a 85 %
10,0 %	Tween TM 80	2 a 40 %

Formulación B

Formulación automicroemulsionable de cadena media (tamaño de partículas < 40 nm)

Composición (p/p)	Componentes	Intervalo de trabajo (p/p)
20,0 %	Halofantrina base	10 a 30 %
13,3 %	Capmul TM MCM	10 a 20 %
26,7 %	Captex TM 355	20 a 40 %
40,0 %	Tween TM 80	30 a 40 %

Formulación C

Formulación autoemulsionable de cadena larga (tamaño de partículas < 1 μ m)

Composición (p/p)	Componentes	Intervalo de trabajo (p/p)
20,0 %	Halofantrina base	0 a 30 %
20,0 %	Maisine TM	10 a 50 %
40,0 %	Aceite de cacahuete	20 a 80 %
20,0 %	Tween TM 80	10 a 40 %

El tamaño de partículas de las formulaciones se determinó tras el “análisis de la disolución” de las formulaciones A, B y C. La disolución se llevó a cabo en un aparato normalizado de la Farmacopea de los EEUU a 37°C usando 400 ml de HCl 0,1N y una velocidad de las paletas de 100 rpm. De forma típica, se añadieron 300 μ l de formulación a 400 ml del medio de disolución y se tomó una muestra para el análisis del tamaño de partículas usando espectroscopía por correlación de fotones.

La biodisponibilidad oral absoluta de estas tres formulaciones orales se valoró en un estudio adicional llevado a cabo en perros Beagle en ayunas. Los grupos de tratamiento fueron (i) una formulación

autoemulsionable de cadena media (Formulación A anterior), (ii) una formulación automicroemulsionable de cadena media (Formulación B anterior), (iii) una formulación autoemulsionable de cadena larga (Formulación C anterior) y (iv) una formulación intravenosa preparada como se describe en el Ejemplo 1 anterior.

La dosis oral fue de 200 mg de halofantrina base libre por cápsula de gelatina blanda y cada formulación de cápsula de gelatina blanda se administró con aproximadamente 80 ml de agua. La dosis intravenosa de halofantrina base (3 mg/kg) se administró a través de un catéter implantado en la vena cefálica durante un período de 15 minutos.

Se tomaron muestras de sangre venosa (2,5 ml) mediante un catéter implantado en la vena cefálica, antes de la medicación (-15 min) y a 0 (final de la infusión), 15, 30, 60 y 90 minutos y a las 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72 y 96 horas después de la medicación tras la administración intravenosa; y a -10 minutos y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 24, 48, 72 y 96 horas después de la medicación tras la administración oral. Las muestras de sangre se recogieron en tubos estériles que contenían 4,5 mg de EDTA dipotásico. Se separó el plasma por centrifugación y se almacenó congelado a -70°C hasta su análisis. Las concentraciones plasmáticas de halofantrina y desbutilhalofantrina (el metabolito principal) se determinaron por un ensayo de HPLC validado usando detección UV (Humberstone y colaboradores, J. Pharm. Biomed. Anal. en prensa, 1995).

Los parámetros farmacocinéticos calculados incluían el área bajo la curva del perfil de concentración plasmática frente al tiempo desde -15 minutos (inicio de la infusión) hasta tiempo infinito ($ABC^{15 \rightarrow \infty}$) después de la administración IV y desde cero a infinito ($ABC^{0 \rightarrow \infty}$) para las administraciones orales, así como la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo requerido para alcanzar $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$). Los datos de ABC se calcularon usando la regla trapezoidal lineal hasta la última concentración plasmática medida y añadiendo el área extrapolada calculada dividiendo la última concentración plasmática medida por la constante de velocidad de eliminación terminal. La biodisponibilidad absoluta de halofantrina de las diferentes formulaciones orales se calculó como la relación de los valores de ABC normalizados para la dosis después de la administración oral e intravenosa según procedimientos normalizados.

La Figura 3 representa los perfiles de concentración plasmática media de halofantrina frente al tiempo después de la administración oral de las tres formulaciones con base lipídica.

La Tabla 2 presenta los parámetros farmacocinéticos pertinentes del estudio de biodisponibilidad en el que se compararon tres formulaciones orales (que contenía cada una 200 mg de halofantrina base libre) con una formulación control intravenosa.

TABLA 2

Parámetro Media \pm d.t. (n=4)	Formulación A Autoemulsionable de cadena media	Formulación B Autoemulsionable de cadena media	Formulación C Autoemulsionable de cadena larga
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1018 \pm 302	1856 \pm 542	2567 \pm 1074
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	3,25 \pm 1,0	2,4 \pm 0,5	1,9 \pm 0,8
$ABC^{0 \rightarrow \infty}$ (ng·h/ml)	20289 \pm 2658	33241 \pm 13028	29828 \pm 12765
Biodisponibilidad absoluta (%)	39,7 \pm 6,6	63,9 \pm 19,9	57,1 \pm 19,6

Tomando como base la mayor absorción de Hf disponible de estas formulaciones con base lipídica que contienen halofantrina base libre, con respecto al comprimido comercial HALFANTM que contiene hidrocloreuro de halofantrina, en el que la biodisponibilidad absoluta en perros en ayunas es 7,1 \pm 4,6 %, es posible que dosis unitarias menores de halofantrina base libre formulada sean capaces de conseguir una eficacia similar al comprimido de Hf·HCl de 250 mg actual.

2.3 Formulaciones semisólidas

Se han preparado formulaciones autoemulsionables/dispersables semisólidas de halofantrina base libre disueltas en una matriz sólida/semisólida que se dispersaban o formaban un sistema de microemulsión/emulsión con un ambiente acuoso.

Las formulaciones sólidas/semisólidas de Hf base ofrecen las ventajas de cargas de fármaco mayores por formulación unidad que se pueden conseguir con soluciones homogéneas, y esto ofrece ventajas potenciales en términos de pautas de dosificación y de número de unidades de formulación por dosis terapéutica. Por otro lado, es bien conocido que la velocidad de disolución de las formulaciones sólidas/semisólidas se puede controlar mediante la inclusión de excipientes farmacéuticos convencionales. Esto puede traducirse en la utilización de técnicas de formulación para controlar y optimizar los valores plasmáticos de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de Hf después de la administración de una formulación oral semisólida/sólida con la idea de reducir el valor de $C_{máx}$ (que posiblemente conduciría a un aumento en el valor de $T_{máx}$), lo cual podría ser beneficioso a la hora de reducir las posibilidades de efectos secundarios no deseados de la halofantrina debidos a valores de $C_{máx}$ excesivamente altos. El uso de tales formulaciones y los medios para conseguir tales modificaciones en la velocidad de liberación del fármaco son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, estas técnicas se describen con detalle en la bibliografía técnica asociada con el producto Gelucire.

Las formulaciones típicas contienen halofantrina base al 20 % (p/p) hasta en un 80 % (p/p) de una de las matrices descritas en la presente anteriormente. Las formulaciones se prepararon fundiendo la halofantrina base cristalina sólida y mezclando a continuación con la matriz seleccionada, o usando halofantrina base amorfa y mezclando con la matriz seleccionada con ayuda de calentamiento suave. La masa fundida se llenó seguidamente en la envuelta de una cápsula de gelatina dura o blanda y se enfrió rápidamente. Una vez solidificada, el carácter cristalino de la formulación final se controló por Difracción de rayos X. Estos sistemas pueden incluir además otros agentes tales como tensioactivos/dispersantes como los descritos en la presente memoria antes y excipientes convencionales de formulación como dióxido de silicio, lactosa y almidón y polivinilpirrolidona.

Cuando se ensayaron las características de dispersión de estas formulaciones representativas que contienen 200 mg de halofantrina base (en una carga de 1 gramo comprendía 80 % p/p de GelucireTM 44/14 o Vitamina E TPGS) en un aparato de disolución según de la Farmacopea de los EEUU normalizado (funcionando a una velocidad de rotación de las paletas de 1000 rpm, 37°C y usando 400 ml de HCl 0,1N), se produjo una solución clara en 30 minutos desde la introducción de la cápsula en el aparato de disolución. El tamaño de partículas de la fase dispersada fue de aproximadamente 30 a 100 nm, estimado por espectroscopía de correlación de fotones. Estas formulaciones, que pueden solubilizar completamente la Hf base formulada después de introducirlas en el aparato de disolución y producen una solución “micelar” transparente con un tamaño de partículas estimado de 30 a 100 nm, son física y funcionalmente similares a la Formulación B descrita antes (formulación automicroemulsionable de cadena media) que proporcionó una biodisponibilidad oral absoluta alta de Hf. Es de esperar por tanto, que tales formulaciones semisólidas proporcionen una alta biodisponibilidad oral después de la administración oral.

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende halofantrina base libre en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración oral, **caracterizada** porque la formulación es una formulación autoemulsionable.
2. Una formulación según la reivindicación 1, que comprende halofantrina base libre, un lípido triglicérido de cadena media/larga, un mono/diglicérido de cadena media/larga y un tensioactivo.
3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el lípido triglicérido de cadena media es CaptexTM 355, el mono/diglicérido de cadena media es CapmulTM MCM y el tensioactivo es TweenTM 80.
4. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el lípido triglicérido de cadena larga es aceite de cacahuete, el mono/diglicérido de cadena larga es MaisineTM 35-1 y el tensioactivo es TweenTM 80.
5. Una formulación según la reivindicación 1, en la que la formulación es una formulación sólida/semi-sólida que se dispersa o forma una microemulsión/sistema micelar al entrar en contacto con un ambiente acuoso.
6. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la matriz usada para preparar la formulación semisólida/sólida se selecciona de polietilenglicol 6000 (PEG 6000), un excipiente farmacéutico Gelucire[®] o Vitamina E TPGS, succinato de d- α -toferil-polietilenglicol 100 o combinaciones de los mismos.
7. Una formulación según la reivindicación 6, que comprende opcionalmente un tensioactivo/dispersante, dióxido de silicio, lactosa u otras cargas, almidón u otros disgregantes o excipientes usados para modificar la velocidad de liberación del fármaco de la formulación.
8. Una formulación farmacéutica que comprende halofantrina base libre y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma adecuada para la administración intravenosa, **caracterizada** porque la formulación es una formulación con base lipídica.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

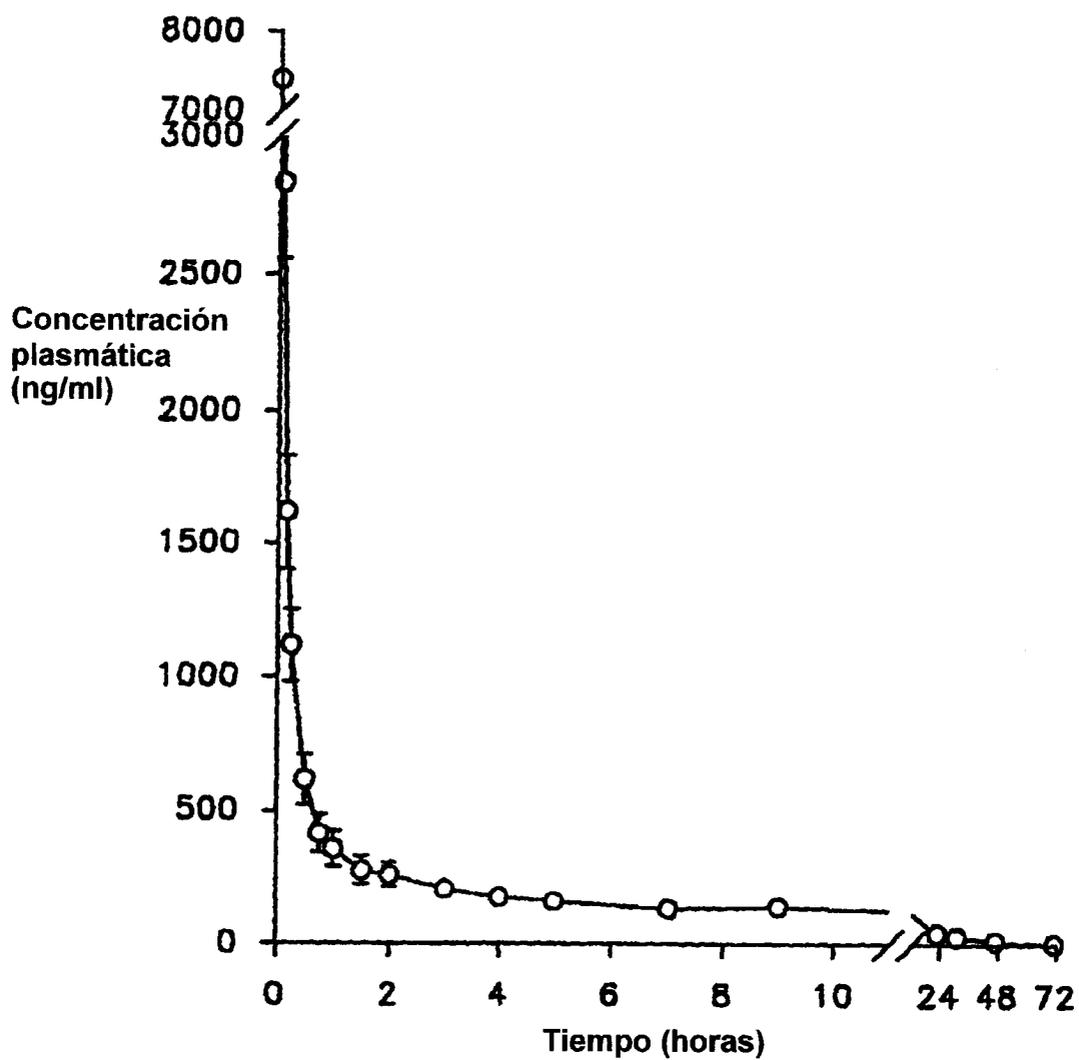


FIGURA 1

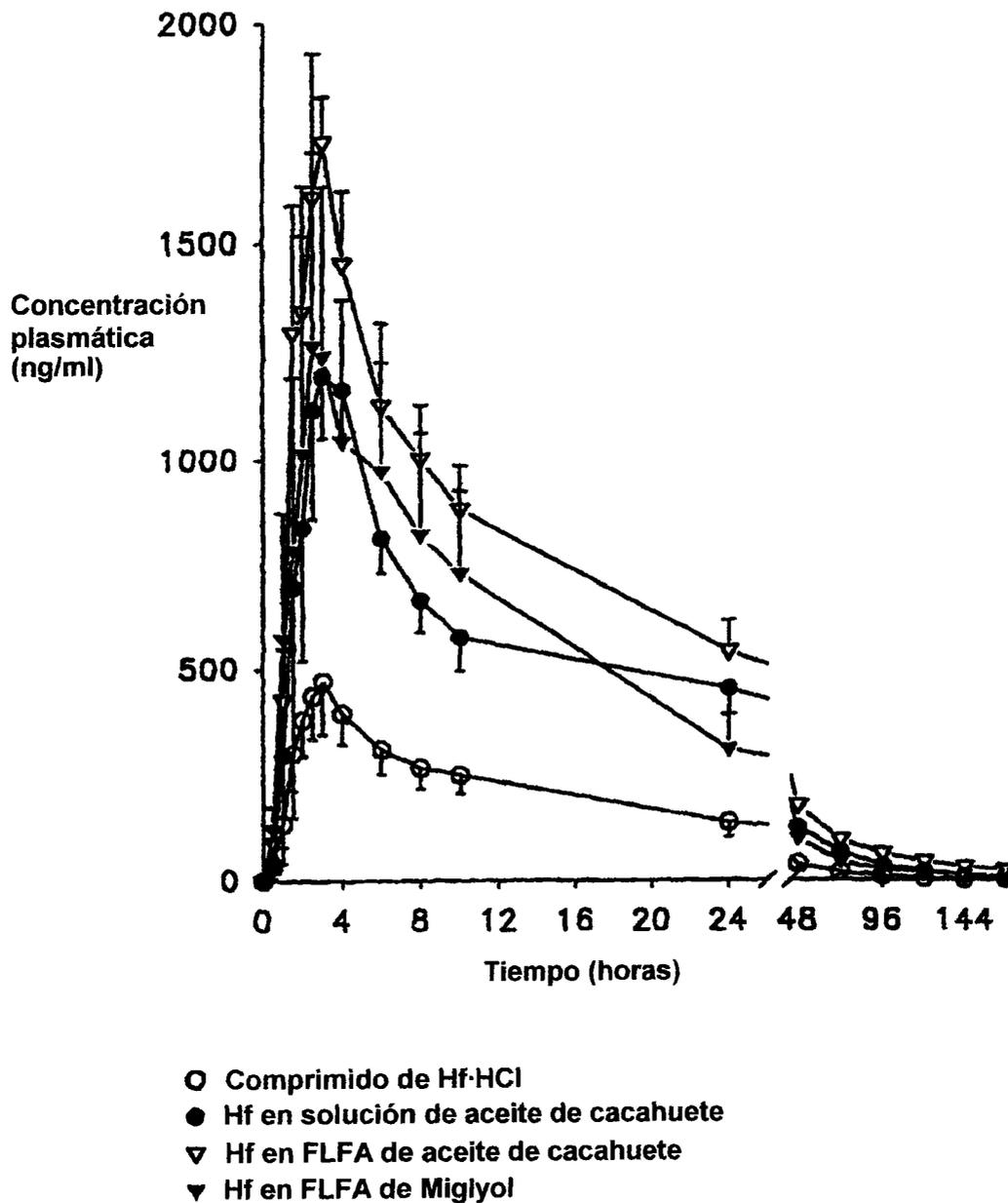


FIGURA 1

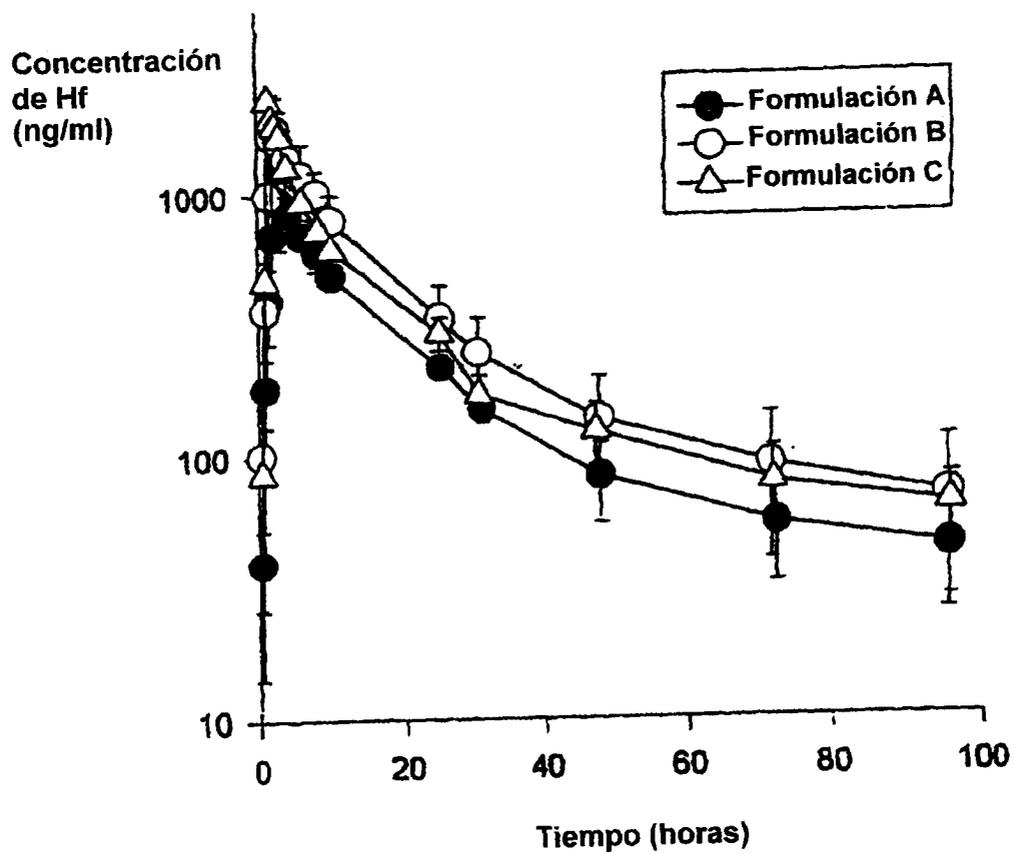


Figura 3: Concentraciones plasmáticas medias de Hf