

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 992**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005 E 05825182 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1830817**

54 Título: **Dispersión sólida estable de un derivado de alcaloide de vinca y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

30.12.2004 FR 0414069

30.12.2004 US 25348

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

26.04.2013

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)

45, PLACE ABEL GANCE

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR

72 Inventor/es:

BOUGARET, JOËL;

LEVERD, ELIE y

IBARRA, MARIE-DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 401 992 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

Dispersión sólida estable de un derivado de alcaloide de vinca y procedimiento para su preparación.

- 5 La presente invención se refiere a dispersiones sólidas y estables de derivados hidrosolubles de alcaloides de vinca y más particularmente a derivados de la vinorelbina, particularmente el ditartrato de vinorelbina en por lo menos un polietilenglicol, que están destinados a la incorporación en composiciones farmacéuticas para la administración oral de dicho derivado de vinca.
- 10 Inicialmente se desarrolló quimioterapia antineoplásica utilizando métodos intravenosos. Los argumentos en favor de éste método de administración son:
- menor toxicidad gastrointestinal,
 - biodisponibilidad total, y
 - potencialmente menores variaciones de exposición entre pacientes y dentro de pacientes que con el método oral.
- 20 Sin embargo, el método intravenoso se asocia a diversas desventajas que limitan su utilización: la morbilidad del acceso venoso, las posibles complicaciones de los canales de vena central (infección, trombosis) y el riesgo de extravasación.
- 25 Durante varios años se han desarrollado crecientemente formas orales de quimioterapia antineoplásica debido al beneficio real que resulta posible para el paciente. Además, las consideraciones farmacoeconómicas, que están adquiriendo una importancia creciente en la elección de las estrategias terapéuticas, también están conduciendo al desarrollo de tratamientos orales.
- 30 Se ha realizado una gran cantidad de trabajo exploratorio sobre el posible uso de las moléculas destinadas al tratamiento del cáncer y administradas por la boca, sobre principios activos anteriores (por ejemplo etopósido, ciclofosfamida e idarrubicina), sobre nuevos derivados sintéticos de fluoropiridinas (por ejemplo UFT, capecitabina, S-1), derivado del platino (por ejemplo JM-216) o sobre los alcaloides de vinca (por ejemplo la vinorelbina).
- 35 Por lo tanto, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas estables para la administración oral de alcaloides de vinca, y particularmente de vinorelbina en forma dispersada.
- La vinorelbina o la 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina es un derivado alcaloide de vinca que ejerce un efecto citostático mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina.
- 40 La vinorelbina, y más particularmente una sal de la vinorelbina, el ditartrato de vinorelbina, también es activa en el tratamiento del cáncer de pulmón de células grandes y el cáncer de mama. Una forma inyectable fue comercializada por primera vez en Francia en 1989. Actualmente se comercializa en todo el mundo en forma de una solución que debe diluirse para la perfusión, hasta una concentración de 10 mg/ml, expresada en vinorelbina básica y distribuida en frascos con volúmenes unitarios de 1 y 5 ml.
- 45 Más recientemente, se ha desarrollado una formulación oral de vinorelbina en solución y se ha comercializado bajo el nombre de NAVELBINE Oral® cápsulas blandas. Presenta la forma de una mezcla de excipientes que comprende polietilenglicol, glicerol, etanol y agua. La masa molecular media de polietilenglicol es de entre 200 y 600: estos son polietilenglicoles líquidos tales como Macrogol 400. Las dosis unitarias expresadas en vinorelbina básica son de entre 5 y 100 mg, y más ventajosamente de 20, 30, 40 y 80 mg.
- 50 Dichas cápsulas blandas han sido descritas en una solicitud de patente de R.P. Scherer Technologies, Inc., WO 03/101383.
- 55 A continuación se presenta la técnica anterior adicional referente a las tecnologías de dispersión sólida:
- El documento WO 01/95939 A da a conocer dispersiones sólidas de un principio activo con poloxámero y PEG; el documento US 2003/109639 A1 da a conocer procedimientos mejorados para obtener dispersiones sólidas de un principio activo con PVP y PEG; el documento US 2003/212102 A1 da a conocer dispersiones sólidas de un principio activo con poloxámero y PEG con el fin de obtener una formulación de liberación rápida; el documento US 2001/048946 A1 da a conocer dispersiones sólidas de un principio activo con PVP y PEG; los alcaloides de vinca se mencionan en la lista de principios activos.
- 60 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención están destinadas a la administración oral de derivados alcaloides de vinca y particularmente de vinorelbina, en forma dispersada. Contienen el derivado
- 65

hidrosoluble del alcaloide de vinca, ventajosamente una sal de vinorelbina y más particularmente ditartrato dispersado en polietilenglicoles semisólidos o sólidos.

5 Más concretamente, la dispersión sólida estable según la invención se asocia a un derivado hidrosoluble de alcaloide de vinca, particularmente en por lo menos un polietilenglicol, con una masa molecular de entre 800 y 30.000, y más particularmente un polietilenglicol con una masa molecular de entre 1.000 y 6.000.

10 Los polietilenglicoles seleccionados en la invención presentan una masa molecular media superior a aproximadamente 800. En el caso de que la masa molecular sea de entre 800 y 2.000, se encuentran en forma semisólida, y en el caso de que la masa molecular sea más elevada, se encuentran en forma sólida. Se diferencian entre sí por su punto de fusión, tal como se indica en la tabla, a continuación.

Polietilenglicol (masa molecular media)	1.000	1.500	4.000	6.000	8.000	20.000	30.000
Punto de fusión	37°C a 40°C	44°C a 48°C	50°C a 58°C	55°C a 63°C	60°C a 63°C	60°C a 63°C	65°C a 70°C

15 Según una forma de realización ventajosa de la presente invención, la proporción de masas del derivado hidrosoluble de alcaloides de vinca y más particularmente en primer lugar el ditartrato de vinorelbina y en segundo lugar el polietilenglicol, es de entre 1,5:1 y 1:10, y preferentemente de entre 1:3 y 1:6.

20 Estas dispersiones del derivado de alcaloides de vinca o de la sal de vinorelbina en polietilenglicoles según la presente invención forman una dispersión sólida. En general, es conocida la utilización de la tecnología de dispersiones sólidas en el dominio de la formulación farmacéutica. El primer motivo para el desarrollo de dispersiones sólidas se basa en la posibilidad de mejorar la disolución y, por lo tanto, potencialmente la biodisponibilidad de principios activos que no son muy solubles en agua y se administran por la boca.

25 La utilización de polímeros hidrofílicos tales como polietilenglicoles, polivinilpirrolidona o derivados de celulosa tiende hacia dicha hidrosolubilización. En el contexto de la presente invención, las dispersiones sólidas no se utilizan con la intención de incrementar la tasa de disolución de los constituyentes activos. Los derivados hidrosolubles de los alcaloides de vinca y particularmente de las sales de vinorelbina, y más particularmente el ditartrato, son muy solubles en agua y sus características de humectabilidad no provocan ningún problema.

30 Sin embargo, inesperadamente, las formas galénicas de derivados hidrosolubles de los alcaloides de vinca y particularmente de las sales de vinorelbina según la presente invención son muy estables.

De esta manera, el ditartrato de vinorelbina debe mantenerse a una temperatura inferior a -15°C, con independencia de su forma (amorfa o cristalina) y su grado de división (no molido, molido o micronizado).

35 Por otra parte, las soluciones de ditartrato de vinorelbina pueden mantenerse a temperaturas de entre +5°C y ±3°C. Éste es el caso tanto para la solución inyectable basada en agua para preparaciones inyectables como para la solución de relleno de cápsulas blandas compuesta de polietilenglicol líquido, glicerol, etanol y agua. Por lo tanto, aparentemente es la operación de solubilización la responsable de la mejor estabilidad.

40 Inesperadamente, en las composiciones farmacéuticas según la presente invención, los derivados hidrosolubles de los alcaloides de vinca y particularmente el ditartrato de vinorelbina que se encuentra en el estado de polvos dispersados, son por lo menos igual de estables, o incluso más estables, que las cápsulas blandas en las que se disuelven.

45 Una preparación de dispersiones de derivados hidrosolubles de alcaloide de vinca, y particularmente vinorelbina, y más particularmente ditartrato de vinorelbina, en todos los casos se inicia con una mezcla de este principio activo con polietilenglicol en el estado fundido. Para conseguirlo, dicho polietilenglicol se calienta previamente hasta una temperatura ligeramente superior a su temperatura de fusión para llevarlo al estado líquido, de manera que pueda mezclarse con el derivado hidrosoluble del alcaloide de vinca bajo agitación. El procedimiento termina con una operación de enfriamiento de dicha dispersión para llevarlo al estado sólido. En el caso de que se utilice un polietilenglicol de elevada masa molar, preferentemente se calienta en presencia de un plastificador, que llevará dicho polietileno sólido al estado líquido sin exceder una temperatura del orden de 80°C.

55 La primera etapa en la preparación de la dispersión sólida puede llevarse a cabo ventajosamente de la manera siguiente:

- discontinuamente: fabricación en tanque, antes de la distribución de la mezcla en, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o mediante la utilización de técnicas tales como la inyección por moldeado,
- o continuamente, utilizando técnicas de extrusión en caliente.

Estas técnicas presentan dos ventajas:

- la concentración del principio activo en la mezcla final puede ser de hasta el 60%, lo que permite preparar, por ejemplo, dosis unitarias grandes,
- el tiempo de alojamiento del principio activo en el extrusor, para lo que la duración de su exposición a temperaturas elevadas es corta, de manera que puede utilizarse una sal de vinorelbina aunque sea sensible al calor con polietilenglicoles de masa molecular elevada.

Las dispersiones obtenidas pueden encontrarse en forma dividida, por ejemplo en forma de gránulos, o en forma monolítica, por ejemplo en forma de comprimidos. Con el fin de proteger el personal de fábrica o el paciente de los riesgos de la exposición a sales de vinorelbina citotóxicas, las formas farmacéuticas finales se distribuyen en cápsulas de gelatina dura o son comprimidos recubiertos.

Tras la mezcla y el enfriamiento, el polietilenglicol y la vinorelbina proporcionan una masa que puede tratarse diferentemente como función de la forma particular que se busca. Puede verse directamente en las cápsulas de gelatina dura para obtener una forma monolítica tras enfriar dichas cápsulas de gelatina dura.

Tradicionalmente, las cápsulas de gelatina dura han estado compuestas de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa o polisacárido bacteriano extracelular obtenido utilizando *Aureobasidium pullulans*, conocido con el nombre de pululano.

Según una variante del procedimiento según la presente invención, la dispersión sólida estable se extrusiona para obtener gránulos que se utilizarán para preparar cápsulas de gelatina dura o comprimidos. En este último caso, el recubrimiento se lleva a cabo durante la operación de fabricación misma, por ejemplo utilizando una técnica de coextrusión, coextruyendo eficazmente la dispersión con un polímero formador de película natural o sintética con el fin de obtener comprimidos recubiertos con película directamente.

Como variante, dicho tipo de operación de recubrimiento también puede llevarse a cabo durante una etapa de fabricación adicional posterior, por ejemplo que requiera técnicas de lecho de aire fluidizado o de recubrimiento de turbina.

En ambas variantes de recubrimiento, el recubrimiento puede obtenerse ventajosamente utilizando un polímero formador de película, de origen natural o sintético, y particularmente con derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o éster acrílico o copolímeros modificados de éster metacrílico o polietilenglicoles de elevado peso molecular.

En el caso de que dicha dispersión sólida estable utilice polietilenglicoles de bajo peso molecular (800 a 2.000), pueden añadirse aditivos técnicos, tales como agentes estructurantes y particularmente sílice, óxido de polietileno y celulosa microcristalina. Las proporciones en las que estos agentes estructurantes adicionales se encuentran presentes varían entre 0,05% y 10%, y preferentemente entre 0,5% y 5%.

Finalmente, debe indicarse que, en el caso de que se utilicen polietilenglicoles de elevada masa molecular, puede resultar ventajoso añadir plastificadores para evitar un incremento excesivo de la temperatura de fusión, de manera que puedan obtenerse en el estado líquido en el contexto de la primera operación de mezcla con derivados vinca. Entre los ejemplos de plastificadores se incluyen los citratos de éster, la triacetina, etc.

Los ejemplos siguientes describen algunas posibles formulaciones y procedimientos de preparación:

Ejemplo 1:

La utilización de un polietilenglicol semisólido implica la incorporación de un agente estructurante, tal como sílice, tal como se indica en la composición siguiente:

Ditartrato de vinorelbina (en forma amorfa)	55,40 mg
es decir, vinorelbina	40,00 mg
Sílice	3,00 mg
Polietilenglicol 1000	c.s. para 330,00 mg

La preparación se lleva a cabo discontinuamente utilizando una mezcla caliente preliminar dentro de un tanque, antes de la distribución en cápsulas de gelatina.

Ejemplo 2:

La utilización de un polietilenglicol sólido con un elevado punto de fusión obliga a utilizar un plastificador y a la utilización de un procedimiento de fabricación de extrusión en caliente.

Se preparó la mezcla caliente siguiente continuamente en un coextrusor de doble husillo:

Ditartrato de vinorelbina (en forma amorfa)	55,40 mg
es decir, vinorelbina	40,00 mg
Citrato de trietilo	6,00 mg
Polietilenglicol 6000	c.s. para 150,00 mg

El Ejemplo 3, a continuación, proporciona una ilustración completa de la presente invención y describe un procedimiento de producción. Se refiere a una cápsula de gelatina que contiene 40 mg de vinorelbina dispersada en polietilenglicol 1500.

Ejemplo 3:

La composición exacta del contenido es:

Ditartrato de vinorelbina (en forma amorfa)	55,40 mg
Es decir, vinorelbina	40,00 mg
Sílice	3,00 mg
Polietilenglicol 1500	c.s. para 330,00 mg
Cápsula de gelatina de tamaño 2	1

El procedimiento de fabricación incluye las etapas siguientes:

- calentamiento de polietilenglicol 1500 hasta una temperatura de entre 55°C y 60°C,
- dispersión bajo agitación mecánica de ditartrato de vinorelbina,
- llenado de cápsulas de gelatina dura de tamaño 2 con 330 mg de mezcla por cada cápsula de gelatina dura,
- enfriamiento hasta la temperatura ambiente.

El constituyente esencial de la envoltura de la cápsula de gelatina es un polímero hidrofílico que, tal como se ha indicado anteriormente, puede ser gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o pululano.

No resulta necesario sellar las cápsulas de gelatina ya que no se producen fugas durante el almacenamiento. Sin embargo, con respecto a la citotoxicidad de la vinorelbina, se recomienda el sellado por motivos de seguridad. Lo anterior se lleva a cabo mediante envoltura por estiramiento o mediante pulverización con un pulverizador de hidroalcohol.

Dicha composición presenta una excelente estabilidad físicoquímica: la degradación de la vinorelbina dispersada formulada en cápsulas de gelatina dura tras 6 meses de almacenamiento a 25°C/60% de HR (estado de temperatura severa) era:

- muy significativamente inferior a la degradación observada para la vinorelbina sola,
- inferior o igual a la degradación observada en cápsulas blandas.

Los resultados se expresan a continuación:

	Ditartrato de vinorelbina	Vinorelbina formulada		
		Cápsula de gelatina dura	Cápsula de HPMC	Cápsula blanda
Estado físico del ditartrato de vinorelbina	Polvos	Polvos dispersados	Polvos dispersados	Solución
Impurezas totales Incluyendo las impurezas identificadas:	+ 1,87	+ 0,70	+ 0,62	+ 0,76
- SD/D6	+ 1,02	-	-	-
- 6'-N-oxivinorelbina	+ 0,37	-	-	-
- 6'-N-metilvinorelbina	+ 0,05	+ 0,10	+ 0,10	+ 0,15
- 4-O-desacetilvinorelbina	+ 0,05	+ 0,04	+ 0,08	+ 0,37
- 23-O-demetilvinorelbina	-	+ 0,15	+ 0,17	+ 0,16

Variación del contenido de impurezas (en % relativo) tras 6 meses a 25°C/60% de HR en comparación con t0

- 5 Se sometieron a ensayo otros polímeros hidrofílicos, tales como polietilenglicoles. La estabilidad de la vinorelbina en presencia de estos otros polímeros es significativamente inferior: tras sólo 1 mes a 25°C/60% de HR, la variación del contenido de impurezas comparado con t0 era de +7,63% y +29,08% para polivinilpirrolidona y un éter celulósico, respectivamente.
- 10 Además, e inesperadamente, la tasa de disolución del ditartrato de vinorelbina contenido en la cápsula de gelatina dura en el Ejemplo 3, anteriormente, en el estado dispersado, era muy similar a la dinámica de disolución del ditartrato de vinorelbina contenido en el estado disuelto en la cápsula blanda. Los perfiles de disolución en 900 ml de agua a 37°C, 50 rpm, para seis muestras de un lote de cada forma galénica, se proporcionan en las figuras 1A y 1B, adjuntas. El procedimiento utilizado era el procedimiento en placa giratoria proporcionando en la Farmacopea Europea 2.9.3. La disolución del ditartrato de vinorelbina se ha completado al 100% en menos de 30 minutos.
- 15 Las dosis unitarias de cápsulas de gelatina dura, expresadas en vinorelbina básica, eran de entre 5 y 100 mg, y ventajosamente iguales a 20 mg, 30 mg, 40 mg y 80 mg.
- 20 Sin embargo, la presente invención puede utilizarse particularmente con el fin de obtener dosis unitarias superiores a 100 mg, y de hasta 300 mg, mediante moldeo por inyección.

REIVINDICACIONES

1. Dispersión sólida y estable de un derivado hidrosoluble de alcaloides de vinca en por lo menos un polietilenglicol con una masa molecular de entre 1.000 y 6.000, y siendo la proporción de las masas de en primer lugar el derivado hidrosoluble de alcaloides de vinca y en segundo lugar polietilenglicol, es de entre 1,5:1 y 1:10 y preferentemente de entre 1:3 y 1:6.
2. Dispersión sólida y estable según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado hidrosoluble de alcaloides de vinca es un derivado de la vinorelbina, particularmente el ditartrato de vinorelbina.
3. Dispersión sólida y estable según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque dicha dispersión contiene asimismo un plastificador o un agente estructurante.
4. Dispersión sólida y estable según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se encuentra en forma monolítica.
5. Dispersión sólida y estable según la reivindicación 4, caracterizada porque dicha dispersión sólida se distribuye en una cápsula de gelatina dura.
6. Dispersión sólida y estable según la reivindicación 4, caracterizada porque dicha dispersión sólida, asociada con excipientes de compresión, se encuentra en forma de un comprimido.
7. Dispersión sólida y estable según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque se encuentra en forma de gránulos divididos.
8. Dispersión sólida y estable según la reivindicación 7, caracterizada porque dicha dispersión sólida se encuentra en forma de gránulos divididos distribuidos en una cápsula de gelatina dura.
9. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica estable para la administración oral de derivados hidrosolubles de alcaloides de vinca, en forma de una dispersión sólida, según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se llevan a cabo las operaciones siguientes:
 - el polietilenglicol es calentado hasta una temperatura ligeramente superior a su temperatura de fusión para llevarlo al estado líquido, y
 - el derivado hidrosoluble de alcaloide de vinca en forma de polvos es mezclado bajo agitación con el polietilenglicol obtenido en la etapa anterior, con el fin de formar una dispersión, y
 - dicha dispersión es enfriada para llevarla al estado sólido.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el polietilenglicol se calienta, en presencia de un plastificador cuando es utilizado un polietilenglicol sólido, hasta una temperatura máxima de 80°C.
11. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se añade a la dispersión un agente estructurante tal como sílice, celulosa microcristalina u óxido de polietileno, cuando es utilizado un polietilenglicol semisólido.
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque requiere la distribución de dicha dispersión en cápsulas de gelatina dura, particularmente mediante una operación de vertido.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque la dispersión se extruye para obtener gránulos para preparar comprimidos o cápsulas de gelatina dura.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque la dispersión se coextruye con un polímero formador de película natural o sintético con el fin de obtener comprimidos recubiertos con película.
15. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque los comprimidos recubiertos con película se preparan en un lecho de aire fluidizado o en una turbina.

Cápsula de gelatina dura

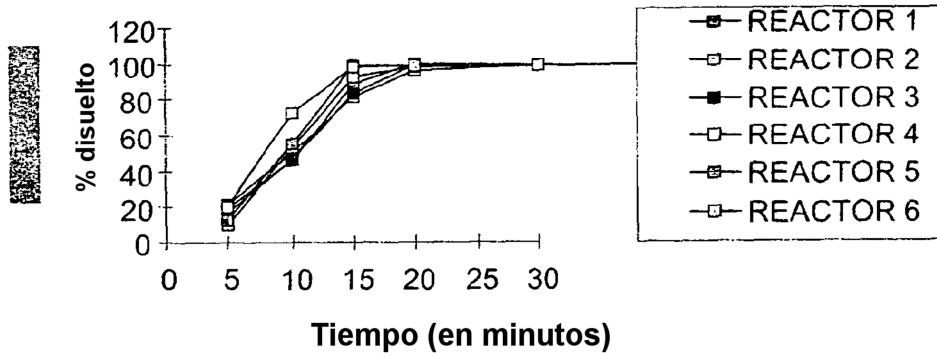


FIGURA 1A

Cápsula blanda

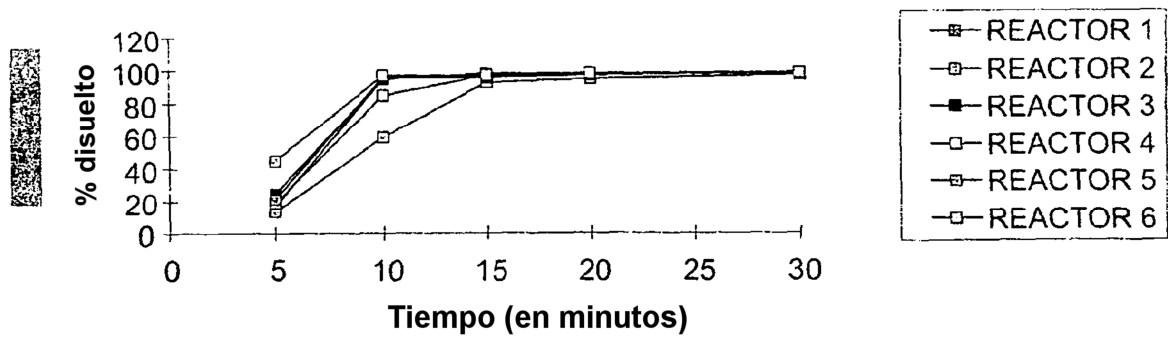


FIGURA 1B