

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 408**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2006 E 06777710 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1915153**

54 Título: **Sistemas terapéuticos de liberación inmediata para mejorar la absorción oral de 7-[(E)-terc-butiloxiiminometil]camptotecina**

30 Prioridad:

04.08.2005 IT RM20050418

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2013

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
VIALE SHAKESPEARE, 47
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**LONGO, ANTONIO;
PACE, SILVIA y
PEDRANI, MASSIMO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 407 408 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

Sistemas terapéuticos de liberación inmediata para mejorar la absorción oral de 7-[(E)-terc-butiloxiiminometil]camptotecina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene una camptotecina como principio activo.

Antecedentes de la invención

Camptotecina es un alcaloide aislado por Wall *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* 88, 3888-3890 (1966)) por primera vez del árbol *Camptotheca acuminata*, planta originaria de China, de la familia Nyssaceae.

10 La molécula consiste en una estructura pentacíclica con una lactona en el anillo E, esencial para citotoxicidad.

El amplio espectro de la actividad antitumoral presentado por el fármaco especialmente para tumores de colon, otros tumores sólidos y leucemias, condujo a las primeras pruebas clínicas al principio de la década de 1970. Para preparar las pruebas clínicas en camptotecina (en lo sucesivo denominada CPT) que no se disuelve fácilmente en agua, el National Cancer Institute (NCI) formuló la sal sódica del compuesto, soluble en agua (NSC100880). La fases I y II de la prueba clínica no se completaron, sin embargo, debido a la excesiva toxicidad presentada (cistitis hemorrágica, toxicidad gastrointestinal tales como náuseas, vómitos, diarrea y mielosupresión, especialmente leucopenia y trombocitopenia).

Posteriormente se sintetizaron muchos análogos de CPT con el propósito de identificar compuestos con menos toxicidad y mayor solubilidad en agua. Hay dos fármacos en el mercado, irinotecán (CPT - 11), comercializado como Camptosar por UpJohn (actualmente Pfizer) y topotecán, comercializado como Hymcamptamin o Thycantin, por Smith Kline & Beecham (actualmente GSK). Existen otros análogos en varias etapas de desarrollo clínico en fase II, tal como NSC-603071 (9-aminocamptotecina), 9-NC 9-nitrocamptotecina, profármaco oral convertido en 9-aminocamptotecina, GG-211 (GI 147211), y DX-8591f, siendo los últimos fármacos solubles in agua. Todos los derivados identificados hasta ahora contienen la estructura original con 5 anillos, esencial para citotoxicidad. Se ha demostrado que modificaciones en el primer anillo, como en el caso de los fármacos mencionados anteriormente, aumentan la solubilidad en agua y significa que el fármaco se tolera mejor.

La solicitud de patente WO97/31003 describe derivados de camptotecinas sustituidos en las posiciones 7, 9 y 10. La posición 7 proporciona las siguientes sustituciones: -CN, -CH(CN)-R₄, -CH=C(CN)-R₄, -CH₂-CH=C(CN)-R₄, -C(=NOH)-NH₂, -CH=C(NO₂)-R₄, -CH(CN)-R₅, -CH(CH₂NO₂)-R₅, 5-tetrazolilo, 2-(4,5-dihidroxazolilo), 1,2,4-oxadiazolidin-3-il-5-ona, en las que R₄ es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, nitrilo, carboxialcosilo. De estos posibles compuestos, el documento WO97/31003 describe efectivamente los derivados de camptotecina en la posición 7, los grupos -CN y -CH=C(CN)₂, con las posiciones 9 y 10 no sustituidas.

De éstos, el mejor compuesto ha demostrado ser 7-nitrilo (R₄ = -CN), en lo sucesivo denominado CPT 83, con citotoxicidad en el carcinoma pulmonar de células grandes (no SCLC, H-460). Esta estirpe tumoral es intrínsecamente resistente a la terapia citotóxica y responde sólo moderadamente a los inhibidores de topoisomerasa I, independientemente de la sobreexpresión de la enzima diana. CPT 83 es más activo que topotecán, tomando como referencia el compuesto y sobre todo ofrece mejores propiedades farmacológicas, también desde el punto de vista de la tolerancia, por tanto tiene un mejor índice terapéutico.

En la solicitud de patente EP1044977 hay una descripción de derivados de camptotecina que tienen una alquioxima sustituida en O en la posición 7 y que tienen actividad antitumoral superior a la del compuesto de referencia topotecán.

Además de estos derivados de camptotecina que tienen un grupo imina en la posición 7, han presentado también mejor índice terapéutico. De estos compuestos una de las sustancias preferidas es 7-t-butoximinoetilcamptotecina (CPT 184). Cuando esta sustancia se prepara como se describe en la solicitud de patente nº EP1044977, a partir de una mezcla de disolventes que contiene etanol y piridina se obtiene una mezcla de los dos isómeros E y Z en una proporción de 8:2.

En la solicitud de patente europea nº 040302465 presentada en nombre del solicitante el 21 de diciembre de 2004, hay una descripción de un procedimiento estereoselectivo para la preparación de 7-[(E)-t-butiloxiiminometil]-camptotecina (también conocida como gimatecán). Según este procedimiento el isómero E se obtiene siempre en una proporción de al menos 95:5 en comparación con el isómero Z.

Además además se muestra en esta misma solicitud de patente que este producto puede existir en forma amorfa y en diferentes formas cristalinas y que estas formas pueden obtenerse utilizando el mismo procedimiento estereoselectivo con la adición de fases finales adicionales de disolución y reprecipitación utilizando diferentes mezclas de disolventes.

Estas diferentes formas cristalinas se indicaron como forma I, forma II y forma III. El éxito en el desarrollo de un fármaco muy a menudo además depende de la capacidad para encontrar una formulación estable de la sustancia que permite ser administrada por vía oral o parenteral a dosis eficaces en el tratamiento deseado. Esta capacidad está limitada a menudo por las características intrínsecas de la sustancia, tal como solamente la ligera solubilidad en agua.

Por ejemplo en el caso de los derivados de camptotecina, casi todos los derivados que conservan el anillo de lactona E intacto no son en absoluto fácilmente solubles en agua.

Sería por consiguiente muy útil poder tener compuestos farmacéuticos de liberación inmediata que contienen 7-[(E)-t-butiloximinometil]camptotecina (gimatecán) como principio activo.

Este principio activo, que es conocido por tener solubilidad limitada en fluidos biológicos y absorción limitada por vía oral, podría formularse adecuadamente para aumentar la biodisponibilidad *in vitro* e *in vivo*. El principio activo en cuestión también tiene problemas de absorción muy variable en el tubo digestivo.

La obtención de una preparación que está disponible inmediatamente y se absorbe rápidamente podría conseguirse en principio por varias técnicas muy conocidas, tales como las siguientes:

1) el uso de complejos y compuestos con ciclodextrinas u otros polímeros, en los que se cargó el principio activo utilizando técnicas que implican disolución en agua u otros disolventes orgánicos, trituración en seco o en disolventes y/o liofilización;

2) la utilización de procesos de micronización y amorfización del principio activo;

3) la utilización de emulsiones, microemulsiones (A/O, O/A), emulsiones múltiples (A/O/A);

4) la utilización de procesos de salificación, incluso los improvisados, o de disolución del propio principio activo y/o en formulaciones líquidas tradicionales tales como jarabes, colirios, soluciones, cápsulas de gelatina blanda, formulaciones efervescentes;

5) la utilización de disolventes orgánicos y/o codisolventes (tales como dioxano, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilisorbida o sistemas binarios o múltiples consistente en éter monoetílico de dietilenglicol con polietilenglicoles con adición de sustancias tensioactivas no iónicas.

Los compuestos o complejos con dextrinas y otros polímeros son procesos costosos, con frecuencia difíciles de ejecutar y no garantizan el acomplejamiento total del principio activo; además la proporción entre el principio activo y el polímero es muy a menudo un factor limitativo para la preparación de una formulación farmacéutica que puede administrarse fácilmente.

Los procesos de micronización con frecuencia no garantizan aumentos significativos en concentraciones en el plasma, aumentando a su vez los volúmenes aparentes de los polvos haciendo muy difíciles los procesos que producen las cápsulas, comprimidos y gránulos.

A la vez que mejoran la biodisponibilidad de los fármacos, los procesos de amorfización producen efectos de recristalización a lo largo del tiempo y a menudo conducen a menos estabilidad del principio activo produciendo efectos negativos sobre la calidad del fármaco.

Las emulsiones y/o microemulsiones simples o múltiples son a menudo inestables y no pueden transportar cantidades farmacológicamente activas del fármaco.

Los procesos formulativos de salificación y/o disolución en las formas farmacéuticas tradicionales a menudo no pueden disolver y/o mejorar la biodisponibilidad de los fármacos que no son fácilmente permeables y absorbibles, así como de los productos liofilizados, debido a los procesos de reprecipitación del principio activo en los fluidos biológicos, anulando así la ventaja de un proceso tecnológico capaz de disolver el fármaco en la forma farmacéutica. A medida que sea necesario producir preparaciones que se liberan fácilmente y con biodisponibilidad potencialmente mejorada, se vuelve importante configurar la preparación de un sistema terapéutico que garantiza la estandarización del estado físico farmacéutico del principio activo, para la liberación rápida de la forma farmacéutica y para reducir cualquier desviación de la linealidad de la transferencia.

Descripción de la invención

Este objetivo se ha cumplido de acuerdo con la presente invención, formulando una matriz anfífila simple o compuesta, que contiene posiblemente sustancias tensioactivas y/o codisolventes.

Los compuestos de la invención se caracterizan por la presencia de una fase acelerada de la parte de fármaco que en condiciones de sumidero continúa siendo rápida hasta la completa disolución, dispersión y/o emulsión del sistema que rápidamente hace que el principio activo esté disponible en el tubo digestivo.

El transporte con sistemas anfífilos posiblemente formulados con sustancias tensioactivas, codisolventes y otros excipientes, útiles para comunicar buenas propiedades tecnológicas a las formas farmacéuticas creadas de esta manera, permite aumentar la velocidad de disolución *in vitro* y confiere propiedades de biodisponibilidad potencialmente mejorada y menos variabilidad en la absorción.

5 El objetivo de la presente invención es por consiguiente proporcionar una formulación oral de un derivado de camptotecina que no es fácilmente soluble en agua.

10 Como derivado de camptotecina que no es fácilmente soluble en agua se entiende cualquiera de los compuestos descritos en el apartado titulado "Bases técnicas de la invención". Preferentemente este derivado es 7-[(E)-t-butiloximinometil]-camptotecina (o gimatecán) en su forma amorfa o en sus formas cristalinas I, II o III, según se describió anteriormente, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Aún más preferible para el gimatecán es su forma cristalina I.

15 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son, en el caso de átomos de nitrógeno con carácter básico, las sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, tanto inorgánicas como orgánicas, tales como por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, o, según el caso de ácido grupo, tal como carboxilo, las sales con bases farmacéuticamente aceptables, tanto inorgánicas como orgánicas, tales como por ejemplo, hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, hidróxido de amonio, aminas, también las heterocíclicas.

20 La invención proporciona compuestos farmacéuticos orales de liberación rápida que contienen 7-[(E)-t-butiloximinometil] camptotecina (gimatecán) como principio activo que incluyen una matriz consistente en sustancias anfífilas líquidas o con un punto de fusión inferior a 60°C en la que el principio activo es al menos parcialmente soluble y/o está disperso y/o englobado.

Según una realización preferida de la invención, el compuesto de la invención incluye además un componente tensioactivo que es compatible con la matriz anfífila que puede disolverse y/o dispersarse homogéneamente en la matriz anfífila.

25 Según una realización aún más preferida, el compuesto de la invención incluye además un componente consistente en codisolventes que pueden dispersarse en la matriz anfífila tensioactivada o pueden a su vez estar cargados por la matriz anfífila, esté o no tensioactivada, para obtener una forma líquida, semisólida o sólida.

También pueden estar presentes algunos otros excipientes para mejorar la mecanizabilidad de la forma farmacéutica .

30 Por "sustancia anfífila" se entiende una sustancia cuyas moléculas contienen tanto una parte hidrófila como una hidrófoba.

35 Las sustancias anfífilas que pueden utilizarse según la invención incluyen lípidos polares (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) ceramidas, éteres alquilglicólicos tales como los éteres monoetilicos de dietilenglicol (Transcutol®), glicéridos de macrogol consistentes en mezclas de mono-, di- y triglicéridos y de mono y diésteres de polietilenglicoles y de ácidos grasos (Gelucire™ 44/14; Gelucire™ 50/14), hidroxistearato de polietilenglicoles (Solutol® HS 15), triglicéridos de la fracción C8-C10 de aceite de coco (Mygliol® 810 N), polisorbatos (Tween™ 20 - Tween™ 80), fosfolípidos (Phosal®), aceite de ricino hidrogenado POE 40 (Cremophor® RH 40), ésteres monooleato de glicerol, linoleicos (Peceol®, Maisine®35-1), glicéridos poliglucosilados de aceites no saturados, capril-caproil (Labrafil® M 1944, Labrasol®), monolaurato polietilenglicoles (Lauroglycol® FCC).

40 Estas sustancias también pueden mezclarse entre si para obtener varios puntos de fusión o de ablandamiento solos o en presencia de un principio activo.

Preferentemente la sustancia anfífila consiste en glicéridos de macrogol, tal como Gelucire™. Es aún más preferible que la sustancia anfífila sea Gelucire™ 44/14, es decir PEG-32 (polietilenglicoles con un peso molecular medio entre 1305 y 1595 Daltons) laurato de glicerilo Gelucire™ 44/14 o Gelucire™ 50/13, es decir PEG-32 (polietilenglicoles con un peso molecular medio entre 1305 y 1595 Daltons) estearato de glicerilo).

45 Las sustancias tensioactivas que pueden utilizarse según la invención incluyen los mismos fosfolípidos y lecitinas (fosfatidilcolinas, fosfatididietanolaminas, esfingomielinas), ceras emulsionantes aniónicas y no aniónicas, lauril sulfato sódico, dodecil sulfato sódico, polisorbatos, ácidos cólicos, poloxámeros, sulfosuccinato sódico, lauril sarcosinato sódico.

50 Según una realización general de la invención, antes que nada se prepara una matriz anfífila que contiene uno o más materiales anfífilos a los que se añaden una o más sustancias tensioactivas a la mezcla soluble o fundida a temperaturas superiores a 60°C. La cantidad de sustancia tensioactiva normalmente no es superior al 10% p/p; preferiblemente entre 0,1% y 5%.

A esta mezcla es posible añadir inmediatamente una cantidad variable de sustancias codisolventes tales como agua, polietilenglicoles, glicerina, hasta 50% de sorbitol; la cantidad óptima está entre 0,1% y 2,5% para obtener una dispersión homogénea.

5 El principio activo puede disolverse y/o dispersarse en esta preparación hasta una concentración de entre 0,1 % y 50%. La formulación obtenida de esta manera podría utilizarse para rellenar cápsulas de gelatina dura o blanda.

Según una realización preferida de la invención, dicho compuesto farmacéutico está contenido in cápsulas de gelatina dura; tales como las cápsulas Licaps[®], o cápsulas de gelatina blanda, cápsulas softgel.

El objetivo de la presente invención es asimismo el método de preparación del compuesto farmacéutico mencionado anteriormente y de las cápsulas correspondientes.

10 Los compuestos de la invención pueden obtenerse por un método que consiste en las siguientes etapas:

15 a) En primer lugar los excipientes anfífilos semisólidos se llevan posiblemente hasta el punto de fusión superior a 60°C; o uno o más excipientes anfífilos semisólidos se mezclan llevándoles al punto de fusión hasta que se obtiene una solución y/o dispersión homogénea que a temperatura ambiente se vuelve semisólida o sólida. A estos excipientes, que se han vuelto líquidos por fusión o eran ya líquidos en su estado natural a temperatura ambiente, es posible añadir excipientes tensioactivos, en esta o en otras fases, hasta que se obtiene una dispersión homogénea.

b) A la matriz anfífila tensioactivada obtenida en el punto (a) el principio activo se disuelve, dispersa y/o engloba para obtener una solución y/o dispersión homogénea.

20 c) Al sistema obtenido en el punto (b) es posible añadir varias cantidades de codisolventes, tales como agua, polietilenglicoles, glicerina, sorbitol para obtener una dispersión homogénea. El sistema obtenido de esta manera puede cargarse en cápsulas de gelatina dura o blanda para obtener una formulación que puede ser líquida, semisólida o sólida dentro de la cápsula.

25 d) A los sistemas así obtenidos en el punto c), pueden añadirse excipientes con varias funciones para convertir algunas formulaciones líquidas o semisólidas en una fase completamente sólida para la preparación de cápsulas, comprimidos, gránulos, microgránulos y bolsitas. Estos excipientes funcionales pueden ser silícicos, celulosas, amidas, azúcares, polividonas, metacrilatos y los agentes suavizantes más corrientes, agentes antiaglomerantes, lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

e) Pueden seleccionarse otros adyuvantes a partir de conservantes (parabenos, cloruro de benzalconio) ácidos/bases minerales y orgánicos, antioxidantes ("hidroxianisol butilado", HAB, y el compuesto relacionado "hidroxitoluenobutilado", HTB) o estabilizantes ("ácido etilendiamintetraacético", EDTA).

30 Un modo alternativo de preparar una forma farmacéutica pueden ser utilizar la matriz anfífila líquida o semisólida como elemento de granulación. Una vez se ha llevado hasta el punto de fusión esta matriz contiene las sustancias tensioactivas, disueltas o dispersas, y el principio activo para una parte del porcentaje de la formulación. A estos excipientes puede en primer lugar haberse añadido la parte restante del principio activo para obtener un compuesto sólido listo para dividirse en cápsulas, bolsitas o convertirse en comprimidos con la adición de adyuvantes adecuados tales como silícicos, celulosas microcristalinas, amidas y lubricantes. La matriz anfífila semisólida por
35 enfriamiento y con la ayuda de un proceso de extrusión y/o granulación ayuda a compactar la formulación hasta que se obtienen gránulos o microgránulos fácilmente elaborables o manejables. Un posible proceso de granulación en seco o en húmedo puede utilizarse para producir la forma farmacéutica final.

40 La matriz anfífila que contiene posiblemente las sustancias tensioactivas puede contener toda la parte farmacológicamente activa del principio activo directamente en solución y/o en suspensión y/o en una dispersión.

Más excipientes con varias funciones pueden añadirse para convertir algunas formulaciones líquidas o semisólidas en la fase completamente sólida para la preparación de cápsulas, comprimidos, gránulos, microgránulos y bolsitas. Estos excipientes funcionales pueden ser silícicos, celulosas, amidas, azúcares, polividonas, metacrilatos y los agentes suavizantes más corrientes, agentes antiaglomerantes, lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.
45

Los compuestos de la presente invención pueden posiblemente incluir un recubrimiento gastrosoluble o gastrorresistente con derivados de las celulosas y/o de polímeros del ácido metacrílico.

Las cápsulas, microgránulos y/o comprimidos pueden someterse a procesos de recubrimiento bien conocidos con películas gastrosolubles o gastroprotegidas con celulosas y polímeros de ácido metacrílico.

50 Desde el punto de vista de las características de disolución, cuando estas formulaciones entran en contacto con el agua o fluidos acuosos existe la dispersión, disolución y/o emulsión inmediata del sistema que contiene el principio formulado de esta manera. Las sustancias tensioactivas y los codisolventes presentes en la estructura anfífila favorecen la humectabilidad del sistema y el paso a la solución de los principios activos lo que conduce a un aumento potencial en la absorción en el tubo digestivo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se cargaron en el crisol 549,9 g de Gelucire™ 44/14 (PEG-32 laurato de glicerilo (amarillo pálido)) y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 55°C y 65°C.

A la masa fundida se añadió, con agitación vigorosa, 0,1g de gimitecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

10 La mezcla obtenida de esta manera se dejó en agitación a una temperatura de al menos 55°C durante al menos 15 minutos; a continuación las cápsulas de gelatina dura en forma de O o de doble O se rellenaron utilizando una jeringa de distribución, hasta que se alcanzó un peso de 550 mg por cada cápsula.

A continuación la parte superior de la cápsula se colocó sobre el cuerpo de la cápsula para cerrarlo y se selló utilizando un sistema de sellado que implica una atomización con 50% de etanol y agua y a continuación se calentó en aire caliente hasta que se obtuvieron las cápsulas finales que contienen cada una una dosis de 0,1 mg.

15 Las cápsulas obtenidas de esta manera presentaban una liberación *in vitro* no inferior al 80% después de 30 minutos según el método descrito en USP/NF.

Utilizando el mismo planteamiento y reduciendo la cantidad de Gelucire™ 44/14 proporcionalmente se obtuvieron cápsulas en varias dosis (0,1 mg - 0,25 mg - 0,5 mg).

Para cápsulas 1 mg la cantidad de Gelucire™ 44/14 se aumentó a 809 mg por cápsula para un peso total de 810 mg.

Materias primas	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
gimatecán	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Gelucire™ 44/14	549,9 mg	549,75	549,5 mg	809 mg
Total	550 mg	550 g	550 mg	810 mg

20

Se prepararon posteriormente otros compuestos sustituyendo Gelucire™ 44/14 por otros vehículos anfífilos manteniendo constante la cantidad de excipientes.

A continuación se describen los diversos compuestos.

Materias primas INN/Denominación comercial	Denominación química/composición química	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg
gimatecán	7-[(E)-t-butiloximinometil] camptotecina	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg
Mygliol® 810 N	Triglicéridos de la fracción C8-C10 de aceite de coco (incolore)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Transcutol®	Éter monoetílico de dietilenglicol (incolore)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Tween™ 80	Polisorbato 80 (amarillo)	549,9 mg	549,75.	549,5 mg
Phosal®	Fosfolípidos / proliposomas (amarillo pálido/visc.)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Cremophor® RH40	Aceite de ricino hidrogenado POE 40 (blanco semisólido)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Peceol®	Ésteres de glicerol (monooleato de glicerol (amarillo))	549,9 mg	549,75	549,5 mg

Materias primas INN/Denominación comercial	Denominación química/composición química	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg
Maisine® 35-1	Ésteres de glicerol (Glicéridos linoleicos) (incoloros)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Labrafil® M 1944	Glicéridos poliglucosilados insaturados (oleolilo) (incoloros)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Gelucire™ 50/13	PEG-32 estearato de glicerilo	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Labrasol®	Glicéridos poliglucosilados insaturados (capril- caproil) (amarillo pálido)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Lauroglicol® FCC	Monolaurato de polietilenglicol (incoloro)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Solutol® H 15	660 12 - Hidroxiestearato de polietilenglicol (pasta amarilla blanquecina)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Total		550 mg	550 mg	550 mg

Ejemplo 2

Se cargaron en el crisol 548,9 g de Gelucire™ 44/14 y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 55°C y 65°C.

- 5 A la masa fundida se añadieron, en agitación vigorosa, en primer lugar 1 g de HTB or HAB, a continuación 0,1g de gimatecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

La mezcla obtenida de esta manera se dejó en agitación, a una temperatura de al menos 55°C, durante al menos 15 minutos; a continuación las cápsulas de gelatina dura en forma de O o de doble O se rellenaron utilizando una jeringa de distribución, hasta que se alcanzó un peso de 550 mg por cada cápsula.

- 10 A continuación la parte superior de la cápsula se colocó sobre el cuerpo de la cápsula para cerrarlo y se selló utilizando un sistema de sellado que implica una atomización con 50% de etanol y agua y a continuación se calentó en aire caliente hasta que se obtuvieron las cápsulas finales que contienen cada una una dosis de 0,1 mg.

Las cápsulas obtenidas de esta manera presentaban una liberación in vitro no inferior al 80% después de 30 minutos según el método descrito en USP/NF.

- 15 Utilizando el mismo planteamiento y reduciendo la cantidad de Gelucire™ 44/14 proporcionalmente se obtuvieron cápsulas en varias dosis (0,1 mg - 0,25 mg - 0,5 mg).

Para cápsulas 1 mg la cantidad de Gelucire™ 44/14 se aumentó a 809 mg por cápsula para un peso total de 810 mg.

Materias primas	Cápsulas de 0,1mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
gimatecán	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Gelucire™ 44/14	548,9 mg	548,75 mg	548,5 mg	808 mg
HTB/HAB	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Total	550 mg	550 mg	550 mg	810 mg

20 Ejemplo 3

Se cargaron en el crisol 499,9 g de Gelucire™ 50/13 y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 55°C y 65°C.

ES 2 407 408 T3

A la masa fundida se añadió, con agitación vigorosa, 0,1g de gimatecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

A la mezcla obtenida, todavía en agitación vigorosa, se añadieron 5 g de lauril sulfato sódico y 45 g de polietilenglicol 1000 previamente llevado hasta el punto de fusión.

5 La mezcla obtenida de esta manera se dejó en agitación, a una temperatura de al menos 55°C, durante al menos 15 minutos; a continuación las cápsulas de gelatina dura en forma de O o de doble O se rellenaron utilizando una jeringa de distribución, hasta que se alcanzó un peso de 600 mg por cada cápsula.

10 A continuación la parte superior de la cápsula se colocó sobre el cuerpo de la cápsula para cerrarla y se selló utilizando un sistema de sellado que implica una atomización con 50% de etanol y agua y a continuación se calentó en aire caliente hasta que se obtuvieron las cápsulas finales.

Las cápsulas obtenidas de esta manera presentaban una liberación *in vitro* no inferior al 80% después de 30 minutos según el método descrito en USP/NF.

Utilizando el mismo planteamiento y reduciendo la cantidad de Gelucire™ 50/13 proporcionalmente se obtuvieron cápsulas en varias dosis (0,1 mg - 0,25 mg - 0,5 mg).

15 Para cápsulas de 1 mg la cantidad de Gelucire™ 44/14 se aumentó a 809 mg por cápsula para un peso total de 810 mg.

Materias primas	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
gimatecán	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Gelucire™ 50/13	549,9 mg	549,75	549,5 mg	759 mg
Lauril sulfato sódico	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
PEG 1000	45 mg	45 mg	450 mg	45 mg
Total	600 mg	600 mg	600 mg	810 mg

Ejemplo 4

20 Se cargaron en el crisol 500 g de Gelucire™ 44/14 y 39 g of Solutol® HS 15 y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 55°C y 65°C

A la masa fundida se añadió, con agitación vigorosa, 1g de gimatecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

A la mezcla obtenida, todavía en agitación vigorosa, se añadieron 5 g de lauril sulfosuccinato sódico y 5 g de polietilenglicol 1000.

25 La mezcla obtenida de esta manera se dejó en agitación, a una temperatura de al menos 55°C, durante al menos 15 minutos; a continuación las cápsulas de gelatina dura en forma de O o de doble O se rellenaron utilizando una jeringa de distribución, hasta que se alcanzó un peso de 550 mg por cada cápsula.

30 A continuación la parte superior de la cápsula se colocó sobre el cuerpo de la cápsula para cerrarla y se selló utilizando un sistema de sellado que implica una atomización con 50% de etanol y agua y a continuación se calentó en aire caliente hasta que se obtuvieron las cápsulas finales.

Las cápsulas obtenidas de esta manera presentaban una liberación *in vitro* no inferior al 75% después de 45 minutos según el método descrito en USP/NF.

Ejemplo 5

35 Se cargaron en el crisol 509,9 g de Gelucire™ 44/14 y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 55°C y 65°C, a lo que se añadió 5 g de monoetiléter de dietilenglicol (Transcutol®).

A la masa fundida se añadió, con agitación vigorosa, 0,1g de gimatecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

A la mezcla obtenida, todavía en agitación vigorosa, se añadieron 5 g de Peceol® y 30 g de Labrasol®.

ES 2 407 408 T3

La mezcla obtenida de esta manera se dejó en agitación, a una temperatura de al menos 55°C, durante al menos 15 minutos; a continuación las cápsulas de gelatina dura en forma de O o de doble O se rellenaron utilizando una jeringa de distribución, hasta que se alcanzó un peso de 580 mg por cada cápsula.

5 A continuación la parte superior de la cápsula se colocó sobre el cuerpo de la cápsula para cerrarla y se selló utilizando un sistema de sellado que implica una atomización con 50% de etanol y agua y a continuación se calentó en aire caliente hasta que se obtuvieron las cápsulas finales.

Las cápsulas obtenidas de esta manera presentaban una liberación *in vitro* no inferior al 75% después de 45 minutos en un baño de disolución que contenía 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N con una paleta rotativa a 50 rpm.

Ejemplo 6

10 Se cargaron en el crisol 100 g de Gelucire™ 44/14 y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 55°C y 65°C, junto con 5 g de Solutol® HS15.

A la masa fundida se añadió, con agitación vigorosa, 0,5g de gimatecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

A la mezcla obtenida, todavía en agitación vigorosa, se añadieron 4 g de dodecil sulfato sódico.

15 499 g de celulosa microcristalina junto con 0,5 g más de gimatecán se cargaron en un granulador/homogeneizador. Se realizó un mezclado apropiado durante al menos 15 minutos.

La masa fundida preparada previamente se añadió al granulador que contiene la celulosa microcristalina y el gimatecán y el conjunto se mezcló hasta que se formaron gránulos homogéneos.

20 Se descargaron los gránulos obtenidos y tras la normalización se cargaron en el mezclador al que se añadió alrededor de 100 g de celulosa microcristalina, 0,5 g de estearato de magnesio y 0,5 g de sílice coloidal.

Una vez que se ha combinado la mezcla durante 5 minutos, con la mezcla final se prepararon comprimidos con el peso final de 710 mg/comprimido. Los comprimidos obtenidos de esta manera, sometidos a ensayos de disolución, en un medio gástrico simulado, presentaban una liberación del principio activo no inferior al 75% después de 45 minutos.

25 Ejemplo 7

Se cargaron en un mezclador/crisol 50 g de Gelucire™ 50/14 y se llevaron hasta el punto de fusión a una temperatura entre 60°C y 65°C.

A la masa fundida se añadió, con agitación vigorosa, 0,5g de gimatecán hasta que se obtuvo una solución/dispersión homogénea.

30 A la mezcla obtenida, todavía en agitación vigorosa, se añadieron 4 g de lecitina de soja.

405 g de celulosa microcristalina junto con 0,5 g más de gimatecán se cargaron en un granulador/homogeneizador. Se realizó un mezclado apropiado durante al menos 15 minutos.

La masa fundida preparada previamente se añadió al granulador que contiene la lactosa y el gimatecán y el conjunto se mezcló hasta que se formaron gránulos homogéneos.

35 Se descargaron los gránulos obtenidos y tras la normalización se cargaron en un mezclador al que se añadió alrededor de 174 g de celulosa microcristalina, 1 g de estearato de magnesio y 25 g de sílice coloidal.

40 Una vez que se ha combinado la mezcla durante 5 minutos, con la mezcla final se prepararon comprimidos con el peso final de 660 mg/comprimido. Los comprimidos obtenidos de esta manera, sometidos a ensayos de disolución, en un medio gástrico simulado, presentaban una liberación del principio activo no inferior al 80% después de 45 minutos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica de liberación inmediata para uso oral que contiene 7-[(E)-t-butiloximinometil] camptotecina (gimatecán) como principio activo y que incluye una matriz consistente en sustancias anfífilas líquidas con un punto de fusión inferior a 60°C, en la que el principio activo está al menos parcialmente disuelto y/o dispersado y/o englobado.
2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el gimatecán está en forma cristalina I.
3. La formulación farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, que incluye además un componente tensioactivo compatible con la matriz anfífila soluble y/o dispersable homogéneamente en la matriz anfífila.
- 10 4. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además codisolventes dispersable en la matriz anfífila tensioactivada.
- 15 5. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la matriz anfífila se selecciona de entre el grupo que contiene: lípidos polares, ceramidas, éteres alquilglicólicos, glicéridos de macrogol, hidroxistearato de polietilenglicoles, triglicéridos de la fracción C8-C10 de aceite de coco, polisorbatos, fosfolípidos, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de monooleato de glicerol, linoleicos, glicéridos poliglucosilados de aceites no saturados, capril-caproil, monolaurato polietilenglicoles y sus mezclas.
6. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la matriz anfífila es una Gelucire™.
- 20 7. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente tensioactivo se selecciona del grupo que contiene: fosfolípidos y lecitinas, ceras emulsionantes aniónicas y no iónicas, lauril sulfato sódico, dodecil sulfato sódico, polisorbatos, ácidos cólicos, poloxámeros, sulfosuccinato sódico, lauril sarcosinato sódico; y está presente en una cantidad no superior al 10% en peso.
8. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo está presente en una cantidad entre 0,1 % y 50%.
- 25 9. La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma líquida, semisólida o sólida.
10. Una cápsula que contiene la formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
11. La cápsula según la reivindicación 10 en gelatina blanda o dura.
- 30 12. Procedimiento para la preparación de las formulaciones de las reivindicaciones 1 a 9 que incluye la disolución, suspensión, dispersión o englobado total o parcial del principio activo con la matriz anfífila a temperaturas superiores a 60°C.
13. Procedimiento para la preparación de la cápsula según las reivindicaciones 10 u 11, que incluye la adición de la formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 9 a una de las dos cavidades de la cápsula y sellado de la cápsula.