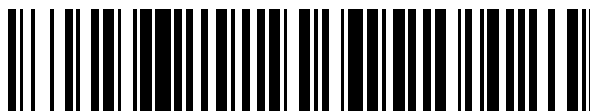


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 540**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09796303 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2367542**

54 Título: **Formas de dosificación oral de bendamustina**

30 Prioridad:

03.12.2008 EP 08075915

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

27.03.2014

73 Titular/es:

**ASTELLAS DEUTSCHLAND GMBH (100.0%)
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München, DE**

72 Inventor/es:

**COLLEDGE, JEFFREY y
OLTHOFF, MARGARETHA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 451 540 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

Formas de dosificación oral de bendamustina

CAMPO DE LA INVENCIÓN

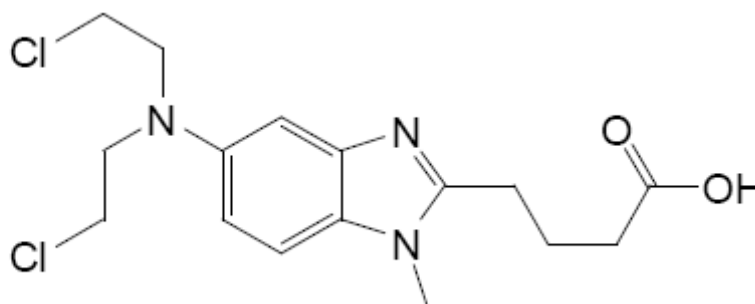
5

La presente invención se refiere a formas de dosificación oral que comprenden bendamustina o un éster, sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10

La bendamustina (ácido (4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbencimidazo-2-il]butanoico, una mostaza de nitrógeno) es un agente alquilante con actividad alquilante bifuncional. Se corresponde con la siguiente fórmula (I):



15

La bendamustina parece estar libre de cualquier resistencia cruzada con otros agentes alquilantes, lo que presenta ventajas en términos de quimioterapia para aquellos pacientes que ya han recibido tratamiento con un agente alquilante.

20

La bendamustina fue inicialmente sintetizada en la República Democrática Alemana (RDA). El clorhidrato de bendamustina era el ingrediente activo en un producto comercial disponible desde 1971 hasta 1992 bajo la marca Cytostasan®. Desde entonces se ha comercializado en Alemania bajo la marca Ribomustin® y ha sido ampliamente empleado para tratar la leucemia linfocítica crónica, el linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple.

25

El producto comercializado contiene un polvo liofilizado de clorhidrato de bendamustina que es reconstituido con agua para inyección llevando a un concentrado. Este es entonces diluido con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 0,9%, resultando en la solución de infusión final. Esta solución final es administrada al paciente por infusión intravenosa durante un periodo de aproximadamente 30 hasta 60 minutos.

30

La hidrólisis del grupo bis-2-cloroetilamino de la bendamustina en agua lleva a una reducción de su potencia y a la formación de impurezas (B. Maas y col. (1994) en Pharmazie 49: 775-777). Por tanto, la administración, habitualmente hospitalaria o al menos bajo supervisión médica, debe tener lugar inmediatamente después de la reconstitución del polvo liofilizado. Además, la reconstitución se sabe que es difícil. Puede requerir más de 30 minutos. Además, es pesada y requiere mucho tiempo de los profesionales del cuidado médico responsables de reconstituir el producto durante el proceso en 2 etapas.

35

Preiss y col. (1985), en Pharmazie 40:782-784, comparaba la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en plasma en 7 pacientes después de la administración intravenosa y oral respectivamente a una dosis variable de 4,2-5,5 mg/kg. La infusión intravenosa preparada a partir del producto Cytostasan® comercial se prolongó durante 3 minutos, mientras que la medicación oral con una dosis equivalente se ingirió en la forma de cápsulas que contenían 25 mg de clorhidrato de bendamustina. El número de cápsulas a ingerir por el paciente variaba entre 10 y 14, con respecto a las dosis orales absolutas de 250-350 mg. Después de la administración oral, se detectaron los niveles máximos en pasada 1 hora. Se calculó una biodisponibilidad oral media del 57%, variando del 25% al 94%, lo que indica una gran variabilidad inter-individuo (%CV = 44%).

40

Weber (1991) (Pharmazie 46(8): 589-591) investigó la biodisponibilidad del clorhidrato de bendamustina en ratones B6D2F1 y encontró que la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal era incompleta, siendo la biodisponibilidad sólo de aproximadamente el 40%.

45

El documento US 2006/0128777 A1 describe métodos para tratar cánceres caracterizados por células resistentes a la muerte y composiciones que contienen bendamustina en general. Entre estas composiciones

se encuentran formas de dosificación oral, las cuales son cápsulas, tabletas, píldoras, polvos o gránulos, donde el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un excipiente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Sin embargo, no se ilustran composiciones específicas.

5 El clorhidrato de bendamustina es escasamente soluble en agua a un pH 2,0 y es ligeramente o muy ligeramente soluble en diversos disolventes orgánicos. Sin embargo, se ha observado una alta solubilidad en etanol y metanol. Por tanto, no es sorprendente que las composiciones orales de bendamustina ya investigadas por Preiss y col. y Weber den origen a resultados de biodisponibilidad relativamente pobres y a una gran variabilidad inter-individuo.

10 En vista de los problemas de estabilidad de la formulación intravenosa comercializada, una vez reconstituida con agua, y para mejorar el cumplimiento del paciente, existe una gran necesidad de una forma de dosificación estable que comprenda bendamustina que sea fácil de administrar al paciente y que proporcione una alta biodisponibilidad, sin gran variabilidad inter e intra-individuo.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 Para resolver los problemas anteriores, los presentes inventores han llevado a cabo investigaciones detalladas. Finalmente tuvieron éxito en obtener las composiciones farmacéuticas estables según la invención. Estas composiciones son adecuadas para la administración oral y comprenden bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, teniendo también estas composiciones, además de alta estabilidad, un perfil de disolución mejorado.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1: muestra una curva de la concentración media en plasma frente al tiempo obtenida después de administrar clorhidrato de bendamustina en la forma de la cápsula de la técnica anterior (ejemplo de referencia 1) y la formulación de cápsula dura llena con líquido del Ejemplo 2 a 25 perros. Es aparente de la Fig. 1 que la formulación de cápsula dura llena de líquido proporciona una concentración máxima superior de bendamustina comparada con la formulación de cápsula de referencia de la técnica anterior.

Fig. 2: muestra el perfil en plasma medio frente al tiempo obtenido después de administrar clorhidrato de bendamustina en la forma de preparación intravenosa, como se comercializa en Alemania bajo la marca comercial Ribomustin®, y la formulación de cápsula llena de 30 líquido del ejemplo 2 a pacientes con cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral, comprendiendo la composición bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, como 35 ingrediente activo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un tensioactivo no iónico, seleccionado del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxistearato, aceite de ricino polioxil-35 y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic® L44NF o Poloxamer® 124).

Una realización es una composición farmacéutica que comprende bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable. así como un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un 40 tensioactivo no iónico seleccionado del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxistearato, aceite de ricino polioxil-35 y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic® L44NF o Poloxamer® 124), siendo la composición adecuada para la administración oral cuando se incluye en una cápsula de gelatina dura.

Otra realización es una composición farmacéutica para la administración oral en una forma de dosificación 45 sólida que es una cápsula de gelatina dura, comprendiendo la composición bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable así como un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxistearato, aceite de ricino polioxil-35 y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic® L44NF o Poloxamer® 124), donde el uso del tensioactivo no iónico específico conduce a un perfil de disolución de al menos el 60% de bendamustina disuelta después de 20 minutos, el 70% disuelta después de 40 minutos y el 80% disuelta 50 después de 60 minutos, tal como se mide con un aparato de paleta a 50 rpm de conformidad con la Farmacopea Europea en 500 ml de un medio de disolución a un pH 1,5 y que preferiblemente resulta en una disolución de al menos el 60% de bendamustina disuelta después de 10 minutos, 70% después de 20 minutos y 80% después de 30 minutos.

Una realización preferente es una composición farmacéutica para la administración oral en una forma de dosificación sólida que es una cápsula de gelatina dura, comprendiendo la composición clorhidrato de bendamustina y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es macrogol glicerol hidroxiestearato, donde el uso del tensioactivo no iónico específico resulta en una disolución de al menos el 60% de bendamustina disuelta después de 10 minutos, 70% después de 20 minutos y 80% después de 30 minutos, medido con un aparato de paleta a 50 rpm de conformidad con la Farmacopea Europea en 500 ml de un medio de disolución a pH 1,5.

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que se pueden obtener composiciones estables de bendamustina con un perfil de disolución específico y deseable incorporando a la composición farmacéutica ciertos tensioactivos no iónicos. Se ha encontrado que cuando se emplea un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxiestearato, aceite de ricino polioxil-35 y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic® L44NF o Poloxamer® 124) como excipiente en una composición farmacéutica que comprende bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, se logra un perfil particularmente favorable de la composición con respecto a la estabilidad y a los productos de degradación, disolución, biodisponibilidad y una menor variabilidad en cuanto a la biodisponibilidad. La incorporación de los tensioactivos no iónicos mencionados anteriormente en las composiciones que contienen bendamustina resulta en un perfil de disolución de al menos el 60% de bendamustina disuelta después de 20 minutos, 70% disuelta después de 40 minutos y 80% disuelta después de 60 minutos, según se mide con un aparato de paletas a 50 rpm de conformidad con la Farmacopea Europea en 500 ml de un medio de disolución a un pH 1,5 y preferiblemente resulta en una disolución de al menos el 60% de bendamustina disuelta después de 10 minutos, 70% después de 20 minutos y 80% después de 30 minutos.

A continuación se presentan detalles adicionales de la invención.

La expresión “éster de la misma farmacéuticamente aceptable” describe cualquier éster farmacéuticamente aceptable de bendamustina, como ésteres alcanoles y alcoholes de azúcar. Ejemplos de alcanoles son alcanoles(C₁₋₆), tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y terc-butanol. Ejemplos de alcoholes de azúcar son manitol, maltitol, sorbitol, eritritol, glicol, glicerol, arabitol, xilitol y lactitol. Ejemplos preferentes de ésteres de bendamustina son etil éster, isopropil éster, manitol éster y sorbitol éster, en especial su etil éster.

La expresión “sal de la misma farmacéuticamente aceptable” describe cualquier sal farmacéuticamente aceptable de bendamustina que, administrada a un paciente (directa o indirectamente) proporciona bendamustina. Este término además comprende la sal farmacéuticamente aceptable de un éster de bendamustina. Sin embargo, se considera que las sales farmacéuticamente no aceptables también están incluidas dentro de los límites de esta invención, puesto que estos compuestos pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de bendamustina del compuesto correspondiente que contiene un grupo ácido o básico por métodos químicos convencionales. En general, estas sales se preparan, por ejemplo, por reacción de formas ácidas o básicas libres de estos compuestos en cantidad estequiométrica con una base o ácido correspondiente, en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general son preferentes medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para la formación de una sal a partir de sales farmacéuticamente aceptables de bendamustina incluyen ácidos inorgánicos como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, ácido sulfúrico, nítrico y ácidos fosfóricos, y también ácidos orgánicos como los ácidos acético, maleico, fumárico, cítrico, oxálico, succínico, tartárico, málico, láctico, metilsulfónico y p-toluensulfónico. Las sales farmacéuticamente aceptables de bendamustina pueden derivarse, ya sea de bases orgánicas o inorgánicas, para proporcionar sales de amonio sales de metales alcalinos (litio, sodio, potasio, etc.), sales alcalinotérricas como de calcio o magnesio, sales de aluminio, sales de alquilamina inferior, como sales de metilamina o etilamina, sales de alquildiamina inferior, como sales de etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de glucamina, así como también sales básicas de aminoácidos. Son especialmente preferentes las sales de ácido preparadas del clorhidrato, del bromhidrato y del yodhidrato, siendo especialmente preferente la sal de clorhidrato como sal farmacéuticamente aceptable de bendamustina. Las sales farmacéuticamente aceptables se producen por métodos convencionales bien conocidas en la técnica.

La expresión “solvato de la misma farmacéuticamente aceptable” describe cualquier solvato farmacéuticamente aceptable que, administrado a un paciente (directa o indirectamente) proporciona bendamustina. Este término además comprende solvatos farmacéuticamente aceptables de un éster de bendamustina. Preferiblemente, el solvato es un hidrato, un solvato con un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, un solvato con un éster tal como acetato de etilo, un solvato con un éter tal como metil éter, etil éter o THF (tetrahidrofurano) o un solvato con DMF (dimetilformamida), siendo especialmente preferente un hidrato o un solvato con un alcohol tal como etanol. Un disolvente preferente para reconstituir el solvato es un disolvente farmacéuticamente aceptable.

Es especialmente preferente que el ingrediente activo en las composiciones de la invención sea bendamustina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable. Es especialmente preferente que el ingrediente activo sea clorhidrato de bendamustina.

5 La dosis de ingrediente activo en la composición farmacéutica puede ser determinada fácilmente por el experto en la técnica dependiendo de la condición del paciente, su sexo, peso corporal, superficie corporal o edad, en especial dependiendo del peso corporal del paciente y del área corporal. Preferentemente la dosificación diaria varía desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 1.000 mg, en especial desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. La dosificación diaria se puede administrar como una dosis única o como dosis múltiples, tal como dos veces o tres veces diarias, en particular como una dosis única diaria. La dosis diaria puede administrarse una vez a la semana o varias veces a la semana. La forma de dosificación puede contener la cantidad de una dosis única diaria o partes de la misma. Preferentemente, la forma de dosificación de la presente invención comprende aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg, en especial de aproximadamente 25 a aproximadamente 600 mg, en particular de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg y con total preferencia es de aproximadamente 100 mg de ingrediente activo.

20 Tal como se usa aquí, el término "tensioactivo no iónico" se refiere a un compuesto anfifílico que tiene un grupo hidrofílico, polar y un grupo o cadena lipofílico no polar y donde las propiedades hidrofílicas y lipofílicas del compuesto son caracterizadas por el llamado valor de Balance Hidrofílico-Lipofílico (HLB). El tensioactivo no iónico a emplear para preparar las composiciones de la presente invención preferiblemente tiene un valor HLB de entre 10 y 20, en especial de entre 12 y 18. Además, el tensioactivo no iónico tiene un punto de fusión, punto de vertido o intervalo de fusión entre 5°C y la temperatura corporal (37°C), y preferentemente de entre poco por debajo de la temperatura corporal (20°C) y la temperatura corporal. El material puede estar en un estado líquido o semisólido a temperatura ambiente. El material anfifílico es un vehículo para el ingrediente activo de bendamustina, pudiendo estar presente en forma disuelta, suspendida o parcialmente disuelta y parcialmente en forma suspendida.

Ventajosamente, los tensioactivos no iónicos a emplear para la preparación de las composiciones según la presente invención se seleccionan del grupo consistente en un aceite de ricino polietoxilado o un derivado del mismo y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, siempre que los materiales tengan los valores HLB y un punto de fusión, punto de vertido o intervalo de fusión mencionados anteriormente.

30 En una realización, el tensioactivo no iónico es un aceite de ricino polietoxilado. Un ejemplo de aceite de ricino polietoxilado es el vendido bajo la marca Cremophor®. Se producen productos Cremophor® de varias purzas y viscosidades y éstos pueden ser usados en la presente invención. En particular pueden emplearse macrogol glicerol hidroxistearato (Cremophor®RH 40) y aceite de ricino polioxil-35 (Cremophor®EL o Cremophor®ELP). El Cremophor® ELP y el Cremophor®EL son conocidos como emulsificantes y solubilizadores no iónicos, producidos por la reacción aceite de ricino con óxido de etileno en una relación molar de 1 a 35. Tienen un valor HLB de 12-14 y un punto de fusión de 26°C. Dependiendo de la temperatura ambiente, estos productos pueden caracterizarse como semisólidos o como líquidos de viscosidad media. El macrogol glicerol hidroxistearato (comercialmente disponible como Cremophor® RH 40) es un material semisólido a 25°C, con un intervalo de viscosidad a esta temperatura de 20-40 cps (en solución acuosa al 30%). Se conoce como emulsificante y solubilizador no iónico. Se obtiene por reacción de aceite de ricino con óxido de etileno en una relación molar de 1 a 45. Su valor HLB varía entre 14 y 16 y el intervalo de fusión es de 20-28°C. En experimentos se demostró que el macrogol glicerol hidroxistearato se puede usar ventajosamente en sí mismo para la preparación de las composiciones según la presente invención.

45 Los copolímeros en bloque de Pluronic® consisten en bloques de óxido de etileno y óxido de propileno. Las unidades de óxido de etileno tienen un carácter hidrofílico, mientras que las unidades de propileno tienen un carácter lipofílico. Variaciones en el número de unidades de óxido de etileno hidrofílicas y unidades de óxido de propileno lipofílicas resultan en copolímeros de diferente masa molecular y diferente balance hidrofílico-lipofílico (HLB). Ejemplos de copolímeros en bloque de óxido de propileno ("PEO")-óxido de polipropileno ("PPO") que cumplen los requerimientos del valor HLB y del punto de fusión o punto de vertido o intervalo de fusión para las composiciones según la presente invención incluyen aquellos comercialmente disponibles Pluronic®L35, Pluronic®L44, Pluronic®L64, Pluronic®P85 y Pluronic®P105. Pluronic®L44 o Poloxamer®124, pero no Pluronic®68 o Poloxamer®188 y Pluronic®127 o Poloxamer®407. El Pluronic®L44 es un tensioactivo no iónico preferente.

55 Excepto para el macrogol glicerol hidroxistearato, los tensioactivos no iónicos mencionados anteriormente son todos líquidos con un valor de viscosidad que puede ser también bajo y evita la sedimentación del clorhidrato de bendamustina. El problema adicional a resolver era encontrar un excipiente o una combinación de excipientes que pudieran permitir un valor total para la viscosidad de la mezcla que fuera lo bastante alto como para evitar la segregación del cloruro de bendamustina cuando se añade a la mezcla.

Por tanto, las composiciones según la presente invención que contienen un tensioactivo no iónico líquido contienen además, ventajosamente, un agente que mejora la viscosidad. Agentes que mejoran la viscosidad adecuados incluyen un polvo, tal como dióxido de silicio coloidal (comercialmente disponible bajo la marca Aerosil®), o un material ceroso semisólido, tal como lauroil macrogol glicéridos (comercialmente disponibles bajo la marca Gelucire®44/14). La cantidad de polvo o de material semisólido a agregar al tensioactivo no iónico líquido depende de la viscosidad del tensioactivo no iónico líquido. Se ensayaron diferentes concentraciones para encontrar la cantidad mínima adecuada de agente de mejora de la viscosidad a añadir para evitar la sedimentación del ingrediente activo visualmente. Concentraciones relativas típicas de dióxido de silicio coloidal a agregar varían desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 8%, pero son preferentes aquellas tan bajas como de 1,7% o 2,0% para no tener un impacto negativo en las características de disolución del ingrediente activo. Concentraciones relativas típicas de lauroil macrogol glicéridos varían desde el 5 al 50%, siendo preferentes aproximadamente del 10% y aproximadamente del 45%.

En el ejemplo 4 se describen composiciones preferentes según la presente invención, comprendiendo clorhidrato de bendamustina en combinación con:

- 15 – macrogol glicerol hidroxistearato;
- copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic®L44 NF o Poloxamer®124), opcionalmente en combinación con dióxido de silicio coloidal o lauroil macrogol glicéridos (Gelucire®44/14) y
- 20 – aceite de ricino-polioxilo 35, opcionalmente en combinación con lauroil macrogol glicéridos (Gelucire®44/14).

Además, las composiciones de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales, en particular agentes protectores, tales como antioxidantes y conservantes antimicrobianos, por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno, tal como se ilustra en los ejemplos 1-3. El antioxidante puede ser acetato de d-alfa-tocoferol, dl-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilada, butilhidroxianisol, hidroxicumarina, hidroxitolueno butilado, galato de etilo, galatode propilo, galato de octilo, galato de laurilo o mezclas de los mismos. Preferentemente el antioxidante se añade a las composiciones que contienen macrogol glicerol hidroxistearato o aceite de ricino-polioxilo 35.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas según la presente invención son cargadas en una cápsula, que puede entonces ser fácilmente ingerida por el paciente.

30 Habitualmente se utilizan dos tipos de cápsulas y éstas se clasifican según la naturaleza y la flexibilidad de la cubierta de las cápsulas en cápsulas blandas y duras.

Las cápsulas blandas son formas de dosificación sólidas unitarias únicas que comprenden un relleno líquido o semisólido. Se conforman, llenan y sellan en una operación mediante un proceso de troquel giratorio. Se han usado como recipientes de dosis unitaria para líquidos durante muchos años, mientras que las cápsulas duras se han empleado convencionalmente para el suministro de sólidos en forma de polvos, granulados y pellas. Las cápsulas duras son formas de dosificación unitaria únicas que consisten en una envoltura y un cuerpo fabricados por separado y que se suministran vacías para su llenado.

40 Normalmente las cápsulas blandas se fabrican de gelatina, agregándose, además de agua, un plastificante, usualmente glicerina o sorbitol. También para las cápsulas de gelatina dura el polímero más usado es la gelatina. Un componente adicional es el agua, que actúa como plastificante. Este componente, sin embargo, puede ser responsable de la degradación de ingredientes activos, tales como clorhidrato de bendamustina. Por tanto, como alternativa, se pueden fabricar cápsulas duras de hidroxipropilmetilcelulosa. Tanto las cápsulas duras como las blandas pueden incluir además agentes colorantes y opacificantes.

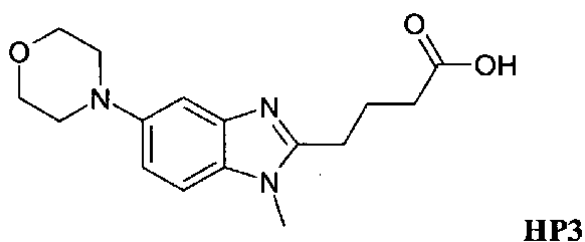
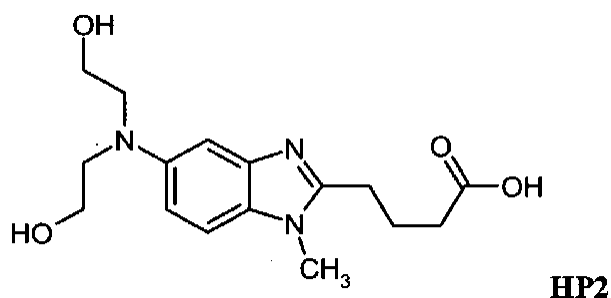
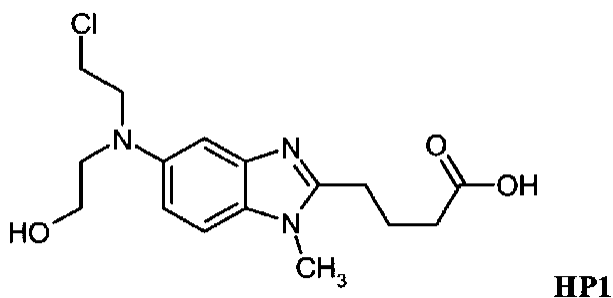
45 El tipo de cápsula preferente para las composiciones según la presente invención es la cápsula dura, en particular la cápsula de gelatina dura. Idealmente, los materiales a ser llenados en la cápsula son fluidos a temperatura ambiente, lo cual podría evitar el calentamiento durante la operación de llenado. En general, el calentamiento podría resultar en una fácil degradación del componente activo.

50 En principio se dispone de numerosos excipientes para llenar en cápsulas duras, pero, además de las consideraciones biofarmacéuticas, también es importante considerar la estabilidad química y física de la forma de dosificación final, así como el perfil de disolución, con el fin de producir una forma de dosificación segura, efectiva y estable.

En general, las formulaciones de relleno para cápsulas duras pueden ser líquidos Newtonianos, como aceites, geles pseudoplásticos o tixotrópicos o productos de matriz semisólida que se llenan a temperaturas elevadas y donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido como una dispersión fina. En principio

puede emplearse cualquier excipiente o mezcla de excipientes, siempre que la viscosidad del material de relleno satisfaga los requerimientos del proceso de llenado. La uniformidad de los pesos del relleno de cápsula es importante. Además, las formulaciones de relleno no deben encadenarse y deben presentar una ruptura clara a la salida de la boquilla de dosificación.

- 5 Sorprendentemente se ha encontrado que las composiciones según la presente invención pueden ser ventajosamente administradas en cápsulas de gelatina dura. Los tensioactivos no iónicos particulares, seleccionados del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxiestearato, aceite de ricino polioxil-35 y Pluronic®L44 o Poloxamer®124, cuando se incorpora bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y después de la carga en cápsulas de gelatina dura, resultan en una alta
- 10 estabilidad, un buen perfil de disolución y una buena biodisponibilidad. Por el contrario, si se usa macrogol glicerol hidroxiestearato en combinación con un material líquido, tal como bis-digliceril-poliaciladipato-1 (comercialmente disponible como Softisan®645) y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (comercialmente disponible como Pluronic®L44NF o Poloxamer124), el perfil de disolución de la
- 15 glicerol hidroxiestearato. Además se debe notar que el Cremophor®A25 (cetareth-25 o macrogol (25) cetostearyl éter) y el Cremophor®A6 (cetareth-6 y estearilalcohol o macrogol (6) cetostearyl éter) no pueden emplearse como tensioactivos no iónico. También otros excipientes comúnmente usados para la preparación de las preparaciones de cápsulas rellenas de líquido demostraron proporcionar resultados no satisfactorios.
- 20 La estabilidad de una solución acuosa de bendamustina está fuertemente influenciada por el pH. Se observa una descomposición hidrolítica significativa de este compuesto a valores de pH superiores a aproximadamente 5. A pH > 5, la descomposición se produce rápidamente y el contenido en derivados resultante es alto en este intervalo de pH. Los productos principales de la hidrólisis son ácido 4-[5-[(2-cloroetil)-(2-hidroxi)amino]-1-metil-bencimidazo-2-il]butanoico (HP1), ácido 4-[5-[bis(2-hidroxi)amino]-1-
- 25 metil-bencimidazo-2-il]butanoico (HP2) y ácido 4-(5-morfolin-1-metilbencimidazol-2-il)butanoico (HP3):



- 30 La absorción de un medicamento administrado vía oral normalmente se produce desde el estómago, el intestino delgado y/o el intestino grueso. El pH del estómago es de aproximadamente 1 a 3,5, en el intestino delgado de aproximadamente 6,5 a 7,6 y en el intestino grueso de aproximadamente 7,5 a 8,0. Por consiguiente, para un compuesto como la bendamustina que es propenso a la degradación en ambientes acuosos a un pH superior a 5, es altamente preferible que se absorba en el estómago y que no pase a través

del intestino delgado ni aún al grueso con el fin de evitar su descomposición. Así existe una necesidad de una composición farmacéutica a partir de la cual la bendamustina sea absorbida completamente o al menos en un alto porcentaje en el estómago, evitando o reduciendo así la degradación de la bendamustina en el intestino delgado o grueso.

- 5 Sorprendentemente se ha encontrado que es posible resolver este problema usando las presentes composiciones farmacéuticas. Estas composiciones que comprenden clorhidrato de bendamustina en un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxiestearato, aceite de ricino polioxil-35 y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic® L44NF o Poloxamer® 124) demuestran una sorprendente disolución
- 10 rápida y, en particular, una disolución de la bendamustina de al menos el 60% en 20 minutos, el 70% en 40 minutos y el 80% en 60 minutos, en especial de al menos el 60% en 10 minutos, el 70% en 20 minutos y el 80% en 30 minutos, como se mide con un aparato de paletas a 50 rpm de conformidad con la Farmacopea Europea en un fluido gástrico artificial. El fluido gástrico artificial tal como se usa aquí se refiere a una solución preparada disolviendo 2 g de cloruro de sodio en 1.000 ml de agua y después ajustando el pH a 1,5
- 15 ± 0,05 con ácido clorhídrico 5N.

Además, han mostrado ser estables cuando se ensayan en pruebas de estabilidad aceleradas.

Esto es sorprendente puesto que se ha demostrado que:

- en una formulación en cápsula de referencia (véase ejemplo de referencia 1) que contiene solamente clorhidrato de bendamustina en una cápsula de gelatina dura, cuando se almacena a 20 40°C/75% de HR (vial de vidrio abierto) y 50°C, se forman productos de degradación en un mes de almacenamiento. En el caso de los viales abiertos a 40°C y 75% de HR (humedad relativa), la cantidad del producto de hidrólisis HP1 aumentó en un factor 4 después de un mes de almacenamiento. Para los viales cerrados, el contenido de HP1 era aún superior.
- en las formulaciones en cápsula de los ejemplos de referencia 2, 3 y 4, cuando se almacenan a 25 40°C/75% de HR (vial de vidrio cerrado), se formaron productos de degradación en un mes de almacenamiento y aumentaron tras después de más tiempo de almacenamiento.

El tiempo total empleado por un medicamento para pasar del estómago al intestino delgado oscila entre aproximadamente 20 minutos y 5 horas, usualmente entre aproximadamente 30 minutos y 3 horas. Así, las composiciones farmacéuticas según esta invención reducirían ventajosamente la degradación de bendamustina en el paciente, ya que la bendamustina es liberada y disuelta en mayor porcentaje mientras está en el estómago. De este modo, se puede esperar incluso una mejor biodisponibilidad de la bendamustina contenida en las composiciones según la invención.

30

En un aspecto adicional de esta invención, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser usadas para el tratamiento o la prevención de recaídas de una condición médica en un humano o animal, preferiblemente 35 en un humano, seleccionándose la condición médica de entre leucemia linfocítica crónica (abreviada como CLL), leucemia linfocítica aguda (abreviada como ALL), leucemia mielocítica crónica (abreviada como CML), leucemia mielocítica aguda (abreviada como AML), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (abreviada como NHL), mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedades autoinmunes.

La presente invención también comprende un método para el tratamiento o la prevención de recaída de una condición médica seleccionada de entre leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedades autoinmunes en un cuerpo humano o animal, método que comprende 40 administrar al cuerpo humano o animal que lo necesita una cantidad efectiva de la preparación farmacéutica de esta invención. Preferentemente la condición médica es linfoma no Hodgkin.

45

En otro aspecto de esta invención, la composición farmacéutica puede administrarse en combinación con al menos un agente activo adicional, siendo administrado el agente activo adicional de forma previa, concurrente o subsecuente a la administración de la composición farmacéutica. Preferentemente, el al menos 50 un agente activo adicional es un anticuerpo específico para CD20 (un ejemplo es rituximab o ofatumumab), un derivado de antraciclina (un ejemplo es doxorubicina o daunorubicina), un alcaloide vinca (un ejemplo es vincristina), un derivado de platino (un ejemplo es cisplatino o carboplatino), daporinad (FK866), YM155, talidomida y análogos de la misma (un ejemplo es lenalidomida) o un inhibidor de proteasoma (un ejemplo es bortezomib).

La composición farmacéutica de la invención también puede administrarse en combinación con al menos un

55

corticoesteroide, administrándose el corticoesteroide de forma previa, concurrente o subsecuente a la administración de la composición farmacéutica. Ejemplos de corticoesteroides son prednisona, prednisolona y dexametasona.

- 5 La ventaja de las composiciones según la presente invención es, además, que el(los) ingrediente(s) activo(s), opcionalmente en mezcla con uno o más excipientes, no necesitan proporcionarse con un recubrimiento con el fin de enmascarar el sabor de tal ingrediente y/o de protegerlo contra posibles efectos nocivos debidos a la luz y/o a la humedad, tales como oxidación, degradación, o para prevenir que el sujeto pueda experimentar daño de la mucosa oral debido a la interacción con el ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención.

10 EJEMPLOS

1. FORMULACIONES EN CÁPSULA

Ejemplo de referencia 1: formulación EN cápsula de bendamustina (técnica anterior)

- 15 Se pesaron $20,0 \pm 1$ mg de clorhidrato de bendamustina y se dispusieron en el cuerpo de una cápsula de gelatina dura vacía y se colocaron en un vial HPLC de vidrio transparente (6 ml) de Agilent. Las cápsulas se cerraron colocando la tapa en la parte superior del cuerpo y empujando ligeramente.

Las cápsulas se almacenaron a 40°C/75% de HR (vial de vidrio abierto) o a 50°C (vial de vidrio cerrado). La cantidad de clorhidrato de bendamustina y de sustancias relacionadas se midió por HPLC (columna: Zorbax Bonus-RP, 5 μ m; temperatura de horno de columna: 30°C; temperatura de automuestreador: 5°C; detector: 20 254 nm). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Sustancias relacionadas y ensayo de bendamustina HCl (contenido residual) en cápsulas de bendamustina					
Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=1 mes	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=1 mes
40°C/75% HR (vial abierto)	HP1	0,10	0,45	99,64	98,83
	NP1 ^{*1}	0,02	0,02		
	BM1Dímero ^{*1}	0,06	0,42		
	BM1EE ^{*1}	0,13	0,11		
	HP2	n.d. ^{*2}	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		
50°C (vial cerrado)	HP1	0,10	1,46	99,64	97,51
	NP1	0,02	0,02		
	BM1Dímero	0,06	0,24		
	BM1EE	0,13	0,12		
	HP2	n.d.	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		

^{*1}: NP1: ácido 4-[6-(2-cloroetil)-3,6,7,8-tetrahydro-3-metilimidazo[4,5-h]-[1,4]benzotiazin-2-il]butanoico
 BM1Dímero: ácido 4-{5-[N-(2-cloroetil)-N-(2-{4-[5-bis(2-cloroetil)amino-1-metilbencimidazol-2-il]butanoiloxi}etil)amino]-1-metilbencimidazol-2-il]butanoico
 BM1EE: etil éster de 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-bencimidazo-2-il]butanoico
^{*2}: n.d.: no detectable, es decir, más allá del límite de detección (porcentaje de área inferior al 0,05%)

Ejemplo de referencia 2

Tabla 2a: Mezcla en polvo de bendamustina para cápsulas		
Componente	mg/forma de dosificación	Contenido relativo %
clorhidrato de bendamustina	55,1	21,09
Manitol	141,4	54,11
Celulosa microcristalina (AviceI® PH101)	25,0	9,57
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®)	12,5	4,78
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200)	1,0	0,38
Talco	18,8	7,19
Ácido esteárico	7,5	2,87

Suma	261,3	100
------	-------	-----

- 5 Para un tamaño de lote de 1.000 cápsulas todos los excipientes excepto el dióxido de silicio coloidal y el ácido esteárico se cargaron en un recipiente Somakon (5 l). Se agregó bendamustina y la mezcla se mantuvo durante 4 minutos a 1.000 rpm (escobilla 10 rpm). La mezcla resultante se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm. El recipiente se recargó con la mezcla y se agregó dióxido de silicio coloidal. La mezcla se sometió durante 2 minutos a las condiciones mencionadas anteriormente. Posteriormente se agregó el ácido esteárico y la mezcla continuó durante 1 minuto. Entonces la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm, se recargó en el recipiente y se mezcló otros 30 segundos, todo bajo las mismas condiciones.
- 10 La mezcla se transfirió a una máquina rellena de cápsulas (Zanassi AZ 5) y se cargó en cápsulas de gelatina dura (tamaño 2) (masa media: 259,5 mg (comienzo) – 255,3 mg (término)) y cápsulas de hipromelosa (tamaño 2) (masa media: 255,8 (comienzo) – 253,4 mg (término)) respectivamente. Las cápsulas se almacenaron a 40°C/75% HR en un vial de vidrio cerrado. Se midió la cantidad de clorhidrato de bendamustina y de sustancias relacionadas como productos de degradación derivados de la síntesis por HPLC (columna: Zorbax Bonus-RP, 5 µm; temperatura de horno de columna: 30°C; temperatura de automuestreador: 5°C; detector: 254 nm). Los resultados se muestran en la Tabla 2b (en cápsulas de hipromelosa) y 2c (en cápsulas de gelatina).
- 15

Tabla 2b: Mezcla en polvo de bendamustina en cápsulas de hipromelosa: Sustancias relacionadas y ensayo de bendamustina HCl (contenido residual)

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=2 meses	Bendamustina HCl [% de area]	
				T = 0	T=2 meses
40°C/75%HR (viales cerrados)	HP1	0,18	0,87	99,49	97,92
	HP2	n.d.	0,38		
	HP3	n.d.	0,08		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,09	0,14		
	BM1EE	0,16	0,14		
	RRT No ident 0,65 ^{*3}	n.d.	0,05		
	RRT No ident 0,68	n.d.	0,06		
	RRT No ident 0,70	n.d.	0,19		
	RRT No ident 0,77	n.d.	0,05		
	RRT No ident 0,93	n.d.	0,05		

*3: Pico de compuesto no identificado a tiempo de retención relativa de 0,65 comparado con el pico principal.

Tabla 2c: Mezcla en polvo de bendamustina en cápsulas de gelatina: Sustancias relacionadas y ensayo de bendamustina HCl (contenido residual)

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=2 meses	Bendamustina HCl [% de area]	
				T = 0	T=2 meses
40°C/75% HR (viales cerrados)	HP1	0,25	1,25	99,30	97,79
	HP2	n.d.	0,11		
	HP3	n.d.	<0,05		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,14	0,14		
	BM1EE	0,16	0,14		
	RRT No ident 0,65	n.d.	0,05		
	RRT No ident 0,68	0,07	0,05		
	RRT No ident 0,70	n.d.	0,30		
	RRT No ident 0,77	n.d.	n.d.		
	RRT No ident 0,93	n.d.	n.d.		

Ejemplo de referencia 3

Componente	mg/forma de dosificación	Contenido Relativo %
Clorhidrato de bendamustina	55,1	21,09
Lactosa anhidra	141,4	54,11
Celulosa microcristalina (Avicel® PH112)	25,0	9,57
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®)	12,5	4,78

Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200)	1,0	0,38
Talco	18,8	7,19
Ácido esteárico	7,5	2,87
Suma	261,3	100

- 5 Para 1.000 cápsulas se cargaron todos los excipientes excepto el dióxido de silicio coloidal y el ácido esteárico en un recipiente Somakon (5 l). Se agregó bendamustina y se mezcló durante 4 minutos a 1.000 rpm (escobilla 10 rpm). La mezcla resultante se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm. El recipiente se recargó con la mezcla y se agregó dióxido de silicio coloidal. La mezcla se mantuvo 2 minutos bajo las condiciones mencionadas anteriormente. Posteriormente se agregó el ácido esteárico y la mezcla se continuó durante 1 minuto. Entonces la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm, se recargó en el recipiente y se mezcló otros 30 segundos, todo bajo las mismas condiciones.
- 10 La mezcla se transfirió a una máquina rellena de cápsulas (Zanassi AZ 5) y se cargó en cápsulas de gelatina dura (tamaño 2) (masa media: 257,9 mg (comienzo) – 255,2 mg (término)) y cápsulas de hipromelosa (tamaño 2) (masa media: 261,1 (comienzo) – 257,8 mg (término)) respectivamente. Las cápsulas se almacenaron a 40°C/75% HR en un vial de vidrio cerrado. La cantidad de clorhidrato de bendamustina y de sustancias relacionadas se midió por HPLC como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 3b (llenadas en cápsulas de hipromelosa) y 3c (llenadas en cápsulas de gelatina).
- 15

Tabla 3b: Mezcla en polvo de bendamustina en cápsulas de hipromelosa: Sustancias relacionadas y ensayo de bendamustina HCl (contenido residual)

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=2 meses	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=2 meses
40°C/75% HR (viales cerrados)	HP1	0,18	0,86	99,50	98,17
	HP2	n.d.	0,25		
	HP3	n.d.	0,06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,08	0,10		
	BM1EE	0,15	0,14		
	RRT Unid 0,68	n.d.	<0,05		
	RRT Unid 0,70	n.d.	0,19		

Tabla 3c: Mezcla en polvo de bendamustina en cápsulas de gelatina: Sustancias relacionadas y ensayo de bendamustina HCl (contenido residual)

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=2 meses	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=2 meses
40°C/75% HR (viales cerrados)	HP1	0,23	1,35	99,38	97,74
	HP2	n.d.	0,06		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,13	0,10		
	BM1EE	0,16	0,14		
	RRT Unid 0,68	n.d.	0,05		
	RRT Unid 0,70	n.d.	0,32		

Ejemplo de referencia 4

Tabla 4a: Composición en polvo de bendamustina para cápsulas

Componente	mg/forma de dosificación	Contenido Relativo %
Clorhidrato de bendamustina	55,1	22,04
Lactosa anhidra	145,15	58,06
Celulosa microcristalina (Avicel® PH112)	31,25	12,50
Ac-Di-Sol®	12,5	5,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200)	1,0	0,40
Estearato de magnesio	2,5	1,00
Ácido ascórbico	2,5	1,00
Suma	250	100,0

- 20 Para 1.000 cápsulas se cargaron todos los excipientes excepto el dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio en un recipiente Somakon (2,5 l). Se agregó bendamustina y se mezcló durante 4 minutos a 1.000 rpm (escobilla 10 rpm). La mezcla resultante se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm. El recipiente se

recargó con la mezcla y se agregó el dióxido de silicio coloidal. La mezcla se mantuvo 2 minutos bajo las condiciones mencionadas anteriormente. Posteriormente se agregó el estearato de magnesio y se continuó la mezcla durante 1 minuto. Entonces la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 0,5 mm, se recargó en el recipiente y se mezcló otros 30 segundos, todo bajo las mismas condiciones.

- 5 La mezcla se transfirió a una máquina rellenadora de cápsulas (Zanassi AZ 5) y se relleno en cápsulas de gelatina dura (tamaño 2) (masa media: 241,3 mg (comienzo) – 244 mg (término)) y cápsulas de hipromelosa (tamaño 2) (masa media: 243,5 (comienzo) – 243 mg (término)) respectivamente.
- 10 Las cápsulas se almacenaron a 40°C/75% HR en un vial de vidrio cerrado. Se midió la cantidad de clorhidrato de bendamustina y de sustancias relacionadas por HPLC como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4b (llenadas en cápsulas de hipromelosa) y 4c (llenadas en cápsulas de gelatina).

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=2 meses	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=2 meses
40°C/75%HR (viales cerrados)	HP1	0,18	0,86	99,49	98,29
	HP2	n.d.	0,25		
	HP3	n.d.	0,06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,08	0,10		
	BM1EE	0,15	0,14		
	RRT No ident 0,57	n.d.	0,07		
	RRT No ident 0,63	n.d.	0,05		
	RRT No ident 0,64	n.d.	n.d.		
	RRT No ident 0,68	n.d.	n.d.		
	RRT No ident 0,69	n.d.	n.d.		
	RRT No ident 0,70	n.d.	0,19		
	RRT No ident 0,75	n.d.	0,07		
	RRT No ident 0,77	n.d.	0,05		
	RRT No ident 0,93	n.d.	0,07		

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=2 meses	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=2 meses
40°C/75% HR (viales cerrados)	HP1	0,29	1,10	99,26	96,38
	HP2	n.d.	0,55		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,12	0,17		
	BM1EE	0,15	0,15		
	RRT No ident 0,58	n.d.	0,44		
	RRT No ident 0,62	n.d.	0,23		
	RRT No ident 0,65	n.d.	0,10		
	RRT No ident 0,68	0,07	0,07		
	RRT No ident 0,69	n.d.	0,06		
	RRT No ident 0,70	0,05	0,25		
	RRT No ident 0,76	n.d.	0,17		
	RRT No ident 0,77	n.d.	0,07		
	RRT No ident 0,77	n.d.	0,08		
	RRT No ident 0,78	n.d.	0,09		
	RRT No ident 0,79	n.d.	0,06		
	RRT No ident 0,91	n.d.	n.d.		
	RRT No ident 0,94	n.d.	0,06		
	RRT No ident 1,11	n.d.	n.d.		
RRT No ident 1,18	n.d.	n.d.			

Ejemplo 1

Componente	mg/forma de dosificación	Contenido Relativo %
clorhidrato de bendamustina	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	450,70	75,12

ES 2 451 540 T3

Cremophor® RH 40	81,85	13,64
Softisan® 645	-	-
Metilparabeno	1,20	0,20
Propilparabeno	0,12	0,02
Butilhidroxitolueno	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

- 5 Se pesaron 0,68 g de metilparabeno, 0,068 g de propilparabeno y 0,068 g de butilhidroxitolueno y se disolvieron en 6,14 g de etanol. Se derritió el Cremophor®RH40 a 40°C en una cantidad suficiente. 5,56 g de la solución etanólica obtenida, 36,83 g del Cremophor®RH40 derretido y 202,82 g de Pluronic®L44NF se pesaron y mezclaron a 800 rpm usando un agitador mecánico hasta que la mezcla llegó a ser transparente. La mezcla se dejó solidificar colocándola a 10°C. Se agregaron entonces 24,80 g de clorhidrato de bendamustina a la mezcla solidificada por agitación manual y después se distribuyó sobre la mezcla por homogenización usando un homogenizador a alta velocidad Ultraturrax T18 a 15.500 rpm durante 10 minutos. La suspensión homogenizada se llenó en cápsulas de gelatina dura con una máquina de llenado y sellado de cápsulas CFS 1200, operada a 25°C. Las cápsulas se cerraron y sellaron.
- 10 Las cápsulas llenas de líquido se almacenaron en botellas de vidrio de color ámbar cerradas con tapones de rosca a 40°C/75% HR, a 30°C/65% HR, a 25°C/60% HR y a 5°C. Se midió la cantidad de clorhidrato de bendamustina así como también de sustancias relacionadas como productos de degradación derivados de la síntesis por HPLC (columna: Zorbax Bonus-RP, 5 µm; temperatura de horno de columna: 30°C; temperatura de automuestreador: 5°C; detector: 254 nm). Los resultados se muestran en la Tabla 5b.
- 15

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas	T=0	T=3 meses	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=3 meses
40°C/75% HR (vial cerrado)	HP1	0,09	0,07	98,8	98,5
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Impureza desconocida individual	0,01	0,08		
30°C/65% HR (vial cerrado)	HP1	0,09	0,06	98,8	98,9
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Impureza desconocida individual	0,01	0,03		
25°C/60% HR (vial cerrado)	HP1	0,09	0,07	98,8	99,0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Impureza desconocida individual	0,01	0,03		
5°C (vial cerrado)	HP1	0,09	0,07	98,8	99,8
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,02	0,02		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Impureza desconocida individual	0,01	n.d.		

Ejemplo 2

Componente	mg/forma de dosificación	Contenido Relativo %
Clorhidrato de bendamustina	55,1	9,18

ES 2 451 540 T3

Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	532,55	88,76
Softisan® 645	-	
Metilparabeno	1,20	0,20
Propilparabeno	0,12	0,02
Butilhidroxitolueno	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

- Se pesaron 0,68 g de metilparabeno, 0,068 g de propilparabeno y 0,068 g de butilhidroxitolueno y disolvieron en 6,14 g de etanol. Se derritió el Cremophor®RH40 a 40°C en una cantidad suficiente. 5,56 g de la solución etanólica obtenida y 239,65 g del Cremophor®RH40 derretido se pesaron y mezclaron a 800 rpm usando un agitador mecánico hasta que la mezcla llegó a ser transparente. La mezcla se dejó solidificar y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron entonces 24,80 g de clorhidrato de bendamustina a la mezcla solidificada por agitación manual y después distribuyó sobre la mezcla por homogenización usando un homogenizador a alta velocidad Ultraturax T18 a 15.500 rpm durante 10 minutos. La suspensión homogenizada se llenó en cápsulas de gelatina dura con una máquina de llenado y sellado de cápsulas CFS 1200, operada a 40°C. Las cápsulas se cerraron y sellaron.
- Las cápsulas llenas de líquido así obtenidas se almacenaron en botellas de vidrio color ámbar cerradas con tapones de rosca a 40°C/75% HR, a 30°C/65% HR, a 25°C/60% HR y a 5°C. La cantidad de clorhidrato de bendamustina así como también de sustancias relacionadas, como productos de degradación, derivados de la síntesis, se midió por HPLC como se describe anteriormente.
- Los resultados se muestran en la Tabla 6b.

Condición almacenaje	Sustancias relacionadas *1	T=0	T=3 meses	Bendamustina HCl [% de área]	
				T=0	T=3 meses
40°C/75%HR (vial cerrado)	HP1	0,08	0,07	100,10	99,0
	NP1	0,01	0,02		
	BM1Dímero	0,03	0,09		
	BM1EE	0,16	0,17		
	Impureza ind. desconocida	0,02	0,09		
30°C/65%HR (vial cerrado)	HP1	0,08	0,06	100,1	100,4
	NP1	0,01	n.d.		
	BM1Dímero	0,03	0,04		
	BM1EE	0,16	0,13		
	Impureza ind. desconocida	0,02	0,03		
25°C/60%HR (vial cerrado)	HP1	0,08	0,10	100,1	100,3
	NP1	0,01	n.d.		
	BM1Dímero	0,03	0,03		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Impureza ind. desconocida	0,02	0,02		
5°C (vial cerrado)	HP1	0,08	0,09	100,1	99,5
	NP1	0,01	0,01		
	BM1Dímero	0,03	0,03		
	BM1EE	0,16	0,15		
	Impureza ind. desconocida	0,02	0,02		

Ejemplo 3

Componente	mg/forma de dosificación	Contenido Relativo %
Clorhidrato de bendamustina	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	81,85	13,64
Softisan® 645	450,70	75,12
Metilparabeno	1,20	0,20
Propilparabeno	0,12	0,02
Butilhidroxitolueno	0,12	0,02

Etanol	10,91	1,82
--------	-------	------

5 Se pesaron 0,68 g de metilparabeno, 0,068 g de propilparabeno y 0,068 g de butilhidroxitolueno y se disolvieron en 6,14 g de etanol. Se derritió el Cremophor®RH40 a 40°C en una cantidad suficiente. 5,56 g de la solución etanólica obtenida, 36,83 g del Cremophor®RH40 derretido y 202,82 g de Softisan®645 se pesaron y mezclaron a 800 rpm usando un agitador mecánico hasta que la mezcla llegó a ser transparente. La mezcla se dejó solidificar colocándola a 10°C. Se agregaron entonces 24,80 g de clorhidrato de bendamustina a la mezcla solidificada por agitación manual y después se distribuyó sobre la mezcla por homogenización usando un homogenizador a alta velocidad Ultraturrax T18 a 15.500 rpm durante 10 minutos. La suspensión homogenizada se llenó en cápsulas de gelatina dura con una máquina de llenado y sellado de cápsulas CFS 1200, operada a 30°C. Las cápsulas se cerraron y sellaron.

10 Las cápsulas llenas de líquido se almacenaron en botellas de vidrio color ámbar cerradas con tapones de rosca a 40°C/75% HR, a 30°C/65% HR, a 25°C/60% HR y a 5°C. La cantidad de clorhidrato de bendamustina así como también de sustancias relacionadas, como productos de degradación, derivados de la síntesis, se midió por HPLC, como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 7b.

15

Condición de almacenaje	Sustancias relacionadas *1	T = 0 ²	T=3 meses	HCl de Bendamustina [% de área]	
				T = 0	T=3meses
40°C/75%HR (vial cerrado)	HP1	0,08	0,06	99,6	99,5
	NP1	n.d.	0,01		
	BM1Dímero	0,03	0,36		
	BM1EE	0,15	0,26		
	Impureza individual desconocida	0,03	0,13		
30°C/65%HR (vial cerrado)	HP1	0,08	0,11	99,6	99,9
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,03	0,09		
	BM1EE	0,15	0,17		
	Impureza individual desconocida	0,03	0,04		
25°C/60%HR (vial cerrado)	HP1	0,08	0,11	99,6	100,0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dímero	0,03	0,09		
	BM1EE	0,15	0,17		
	Impureza individual desconocida	0,03	0,04		
5°C (vial cerrado)	HP1	0,08	0,07	99,60	100,1
	NP1	n.d.	0,01		
	BM1Dímero	0,03	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Impureza individual desconocida	0,03	0,02		

Ejemplo 4

Componente	(% de contenido relativo)						
	Ej. 4.1	Ej. 4.2	Ej. 4.3	Ej. 4.4	Ej. 4.5	Ej. 4.6	Ej. 4.7
Pluronic® L44	-	88,2	-	45,4	-	90,8	-
Cremophor® EL	-	-	80,7	-	90,8	-	88,4
Cremophor® RH 40	90,8	-	-	-	-	-	-
Gelucire® 44/14	-	-	10,0	45,4	-	-	-
Dióxido de silicio coloidal	-	2,0	-	-	-	-	1,7
Bendamustina HCl	9,2	9,8	9,3	9,2	9,2	9,2	9,9

20 2. PRUEBAS DE DESINTEGRACIÓN Y DISOLUCIÓN

Ejemplo 5

Las pruebas de desintegración para las formulaciones de cápsulas llenas de líquido de los ejemplos 1, 2 y 3 se realizaron en 1.000,0 ml de solución tampón a pH=1,0 ± 0,05, usando el Aparato A de desintegración

operado a $37,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Los resultados se muestran en las Tablas 8a, 8b y 8c.

Ejemplo 6

5 Las pruebas de disolución para las formulaciones de cápsula llenas de líquido de los ejemplos 1, 2 y 3 se realizaron en solución de ácido gástrico artificial a pH 1,5 (véase, Ph Eur: 2.9.3: Dissolution test for solid dosage forms in Recommended Dissolution Media).

10 Las muestras de disolución se probaron mediante ensayo por HPLC (columna: Zorbax Bonus-RP, 5 μm ; temperatura de horno de columna: 30°C ; temperatura de automuestreador: 5°C ; detector: 254 nm). Se preparó fluido gástrico artificial a pH 1,5 colocando 250,0 ml de cloruro de potasio 0,2M en un matraz volumétrico de 1.000 ml, agregando 207,0 ml de ácido clorhídrico 0,2 M, después diluyendo a 1.000 ml con agua Milli-Q. El pH se midió y ajustó, si es necesario, con ácido clorhídrico 2N o con hidróxido de potasio 2N a un $1,5 \pm 0,05$.

15 La prueba de disolución se realizó según el Capítulo 2.9.3. de la Farmacopea Europea 6.0, usando el Aparato 2 (aparato de paletas). La velocidad de rotación de la paleta era de 50 rpm, la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, la cantidad de medio de disolución 500 ml.

Los resultados para las cápsulas duras llenas de líquido de los ejemplos 1, 2 y 3 se muestran en las Tablas 9a, 9b y 9c.

Tabla 9a: Cápsulas duras llenas de líquido del ejemplo 1		
Temperatura 40°C 75% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:23	03:30
Disolución (%) pH 1.5	No probado	10.4
• 10'		35.1
• 20'		51.1
• 30'		
Temperatura 30°C 65% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:23	03:26
Disolución (%) pH 1,5	No probado	7,0
• 10'		24,0
• 20'		54,6
• 30'		
Temperatura 25°C 60% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:23	03:33
Disolución (%) pH 1,5	No probado	37,4
• 10'		52,4
• 20'		71,6
• 30'		
Temperatura 5°C		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:23	03:23
Disolución (%) pH 1.5	No probado	57,0
• 10'		76,7
• 20'		83,1
• 30'		

Tabla 9b: Cápsulas duras llenas de líquido del ejemplo 2		
Temperatura 40°C 75% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:52	02:58

ES 2 451 540 T3

Disolución (%) pH 1,5	No probado	65,2
• 10'		88,7
• 20'		102,0
• 30'		
Temperatura 30°C 65% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:52	03:09
Disolución (%) pH 1,5	No probado	
• 10'		48,1
• 20'		80,9
• 30'		93,7
Temperatura 25°C 60% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:52	02:53
Disolución (%) pH 1,5	No probado	
• 10'		54,5
• 20'		80,7
• 30'		94,4
Temperatura 5°C		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:52	02:56
Disolución (%) pH 1,5	No probado	
• 10'		57,9
• 20'		90,0
• 30'		98,0

Tabla 9c: Cápsulas duras llenas de líquido del ejemplo 3		
Temperatura 40°C 75% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:59	03:36
Disolución (%) pH 1,5	No probado	
• 10'		28,5
• 20'		49,1
• 30'		62,9
Temperatura 30°C 65% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:59	03:34
Disolución (%) pH 1,5	No probado	
• 10'		17,5
• 20'		35,2
• 30'		58,1
Temperatura 25°C 60% HR		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:59	03:27
Disolución (%) pH 1,5	No probado	
• 10'		25,9
• 20'		44,2
• 30'		62,1
Temperatura 5°C		
Prueba	Tiempo	
	T = 0 meses	T = 3 meses
Desintegración (minuto:segundo)	03:59	03:18
Disolución (%) pH 1,5		

ES 2 451 540 T3

<ul style="list-style-type: none"> • 10' • 20' • 30' 	No probado	15,9 31,1 46,6
---	------------	----------------------

5 Como se observa en las Tablas anteriores 9a, 9b y 9c, solamente la formulación de cápsula llena de líquido del ejemplo 2 según la invención muestra el perfil de disolución rápido preferente de bendamustina, el cual es al menos un 60% en 10 minutos, 70% en 20 minutos y 80% en 30 minutos, como se mide con un aparato de paleta a 50 rpm de conformidad con la Farmacopea Europea en 500 ml de un fluido gástrico artificial.

Ejemplo 7

Tabla 10 Resultados de pruebas analíticas en las formulaciones del ejemplo 4

Prueba Analítica	Limites	Ej. 4.2						
		Ej.4.2	Ej.4.7	Ej. 4.3	Ej. 4.5	Ej. 4.6	Ej. 4.4	Ej. 4.1
Identificación I (HPLC)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
uniformidad de contenido	Cumple	N/A	N/A	N/A	cumple	cumple	Cumple (RSD 4,40)	Cumple (RSD 2,66)
Ensayo (HPLC)	95,0%-105,0%	98,2	101,0	117,9	98,6	103,3	95,8	98,0
Sustancias relacionadas (HPLC)								
HP1	≤0,50%	0,30	0,30	0,11	0,13	0,07	0,07	0,05
BM1 Dímero	≤0,20%	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
BM1EE	≤0,50%	0,14	0,15	0,15	0,14	0,15	0,14	0,14
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
impureza individual desconocida	≤0,10%	0,04	0,14	0,04	0,05	0,02	0,01	0,03
Impurezas totales	≤1,50%	0,54	0,68*	0,35	0,38	0,29	0,27	0,29
Imp. totales tras 3 meses de almacenaje 40°/75% HR		0,35	1,12					1,12
prueba de disolución (Medio: tampón pH=1,5) (% 10 min)	80% en 30 min	96,9	25,6	67,3	46,8	95,7	65,3	56,9
(% 20 min)		97,1	46,5	96,2	74,3	96,7	102,5	80,4
(% 30 min)		96,7	72,4	104,5	88,9	95,0	109,5	93,8
prueba de disolución tras 3 meses de almacenaje 40°/75%HR; (% 30 min)		91	72					92

Ejemplo 8

Las cápsulas duras llenas de líquido del ejemplo 2, que contienen 50 mg de bendamustina, fueron administradas vía oral a perros Beagle macho y hembra para su comparación con las cápsulas del ejemplo de referencia 1 con el fin de determinar la biodisponibilidad de 1 dosis (es decir, 50 mg) de bendamustina (AUC y Cmax) y determinar el nivel de variabilidad en la biodisponibilidad de estas formulaciones de cápsula: (es decir, % CV en AUC y Cmax). También se incluyó una formulación adicional (formulación X) en la prueba pero, puesto que esta formulación está fuera del alcance de la presente invención, no se proporcionan detalles. El número total de animales era 16.

El diseño de estudio básico fue un diseño cruzado con 8 animales por rama.

10

Periodo 1 (dosis única de cápsula, día 1):

Grupo	Tratamiento	Composición	# de Dosis (mg)	Número de animales
1	Bendamustina	Cápsula de Referencia	50	4 Machos + 4 Hembras
2	Bendamustina	Cápsula de Referencia	50	4 Machos + 4 Hembras

Hubo un periodo de interrupción en el tratamiento de una semana.

15

Periodo 2 (1 semana después del periodo 1, dosis única de cualquiera de las siguientes formulaciones, día 8):

Grupo	Tratamiento	Composición	# de Dosis (mg)	Número de animales
1	Bendamustina	Formulación del ejemplo 2	50	4 Machos + 4 Hembras
2	Bendamustina	Formulación X	50	4 Machos + 4 Hembras

Los perfiles medios en plasma contra el tiempo para tanto la formulación de cápsula (ejemplo de referencia 1) como la formulación de cápsula llena con líquido del Ejemplo 2 se muestran en la Fig. 1.

20

Ejemplo 9

Se realizó un estudio cruzado de dos vías aleatorizado de etiqueta abierta para valorar la biodisponibilidad absoluta de bendamustina oral en pacientes con cáncer, para valorar la biodisponibilidad absoluta de bendamustina administrada como una formulación oral (ejemplo 2). Además de valorar las farmacocinéticas de bendamustina en plasma después de la administración oral e i.v., un objetivo adicional fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de bendamustina después de la administración i.v. y especialmente oral de la formulación del ejemplo 2.

25

6 pacientes residieron en el hospital durante 2 periodos; Día -1 a 2 (periodo 1) y día 7-9 (periodo 2). Los pacientes recibieron en orden aleatorio uno de los siguientes dos tratamientos el Día 1 y 8:

30

- una dosis oral única de 110,2 mg (2 x 55,1 mg) de clorhidrato de bendamustina (HCl), siendo equivalente a aproximadamente 100 mg de base libre de bendamustina y
- una dosis i.v. única de 100 mg de HCl de Bendamustina, equivalente a 90,7 mg de base libre de bendamustina.

La dosis de HCl de bendamustina (100 mg intravenosa, 110,2 mg oral) se seleccionó en base a la seguridad de la formulación oral en estudios preclínicos y en base a la seguridad de la formulación i.v. registrada.

35

Se tomaron muestras de sangre los días 1 y 2 y 8 y 9 para determinar las farmacocinéticas de bendamustina y sus metabolitos en plasma después de la administración oral e i.v. de bendamustina. Los puntos de tiempo se eligieron en base a los datos de la literatura (Preiss 1985) después de la administración i.v. de bendamustina. Preiss y col. reportaron una biodisponibilidad media de bendamustina del 57% (intervalo: 25-94%; % de CV = 44%) después de la administración oral de bendamustina como cápsula a dosis de 250-350 mg en pacientes con cáncer. La bendamustina se administró en los días 1 y 8 en la mañana ya sea vía oral o intravenosa como una dosis única (como clorhidrato de bendamustina 100 mg i.v. o 110,2 mg oralmente). La Bendamustina se administró oralmente como dos cápsulas de cubierta dura llenas con líquido con 250 ml de agua o como una infusión i.v. durante 30 minutos.

40

Los pacientes habían ayunado durante la noche al menos 8 horas antes de la administración oral e i.v. de bendamustina en la mañana, a excepción de agua para beber, que se permitió hasta 2 horas antes de la administración de la medicación del estudio. Los pacientes desayunaron ligero 2 horas después de cada administración.

45

La duración total del periodo de admisión fue 6 días (día -1 a 2 y día 7-9) excluyendo selección y una visita post-estudio.

50

Se prohibieron ciertos medicamentos desde 2 semanas antes de la primera administración del primer

fármaco de estudio.

La curva tiempo-concentración en sangre obtenida después de la evaluación de 6 pacientes se muestra en la Fig. 2. El valor medio para la biodisponibilidad absoluta, calculado como $AUC_{oral}/dosis/AUC_{iv}/dosis \cdot 100\%$ fue 58,5%, con una desviación estándar de 9,3 y una variación interindividual (expresada como % de CV) de 15,9.

5

Por tanto, la biodisponibilidad del clorhidrato de bendamustina a partir de la formulación oral del ejemplo 2 estaba en conformidad con la previamente reportada para cápsulas que contienen bendamustina en la literatura (Preiss), pero la variabilidad interpaciente fue muy inferior.

10 APLICACIÓN INDUSTRIAL

Las composiciones según la presente invención muestran muchas ventajas. Pueden ser fácilmente usadas por el paciente sin la asistencia de un equipo médico de supervisión. Por tanto, los viajes al hospital que requieren mucho tiempo pueden llegar a ser obsoletos, incrementando a la vez el cumplimiento del paciente. Además, existe la ventaja de que el equipo hospitalario está menos expuesto al contacto con el material citotóxico, reduciendo así los peligros ocupacionales. También existe menos peligro ambiental, ya que los viales no contienen el compuesto citotóxico necesario para ser desechado.

15

Las formas de dosificación pueden ser ingeridas como tales, lo cual significa que el paciente no necesita esperar hasta que se disuelto el ingrediente activo. Además, tragar el medicamento es una forma preferente de ingerirla, para evitar cualquier contacto del ingrediente activo con la mucosa oral. Además, debido a la buena estabilidad de las formas de dosificación, pueden ser fácilmente almacenadas a temperatura ambiente y sin necesidad de ciertas condiciones de almacenamiento especiales.

20

Usando las formas de dosificación según la presente invención se puede lograr una reducción considerable del volumen de la forma de dosificación. El tamaño reducido es deseable tanto desde el punto de vista de la fabricación y el manejo como desde el cumplimiento del paciente.

25

Las composiciones farmacéuticas muestran una alta disolución *in vitro*, lo cual debe reducir la degradación de bendamustina *in vivo*. De este modo, las composiciones inventivas pueden mostrar un perfil de biodisponibilidad mejorado de la bendamustina *in vivo*, comparadas con las formulaciones orales de la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para la administración oral, comprendiendo la composición bendamustina o un éster, sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, como un ingrediente activo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo consistente en macrogol glicerol hidroxiestearato, aceite de ricino polioxil-35 y un copolímero en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic® L44NF o Poloxamer® 124).
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente activo es clorhidrato de bendamustina.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque comprende de 10 a 1.000 mg, preferentemente de 25 a 600 mg, en especial de 50 a 200 mg y con total preferencia aproximadamente 100 mg del ingrediente activo.
- 15 4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizada porque además comprende hidróxido de silicio coloidal.
5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizada porque además comprende lauroil macrogol glicéridos (Gelucire® 44/14).
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición está en una cápsula de gelatina dura.
- 20 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque muestra una disolución de la bendamustina de al menos el 60% en 20 minutos, el 70% en 40 minutos y el 80% en 60 minutos, medida con un aparato de paletas a 50 rpm de conformidad con la Farmacopea Europea en 500 ml de un medio de disolución a pH 1,5.
- 25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque muestra una disolución de al menos el 60% en 10 minutos, el 70% en 20 minutos y el 80% en 30 minutos.
- 30 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se usa para el tratamiento de una condición médica seleccionada entre leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y una enfermedad autoinmune.
- 35 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es administrada en combinación con al menos un agente activo adicional, donde el agente activo adicional se administra de forma previa, concurrente o subsecuente a la administración de la composición farmacéutica y se selecciona del grupo consistente en un anticuerpo específico para CD20, un derivado de antraciclina, un alcaloide vinca o un derivado de platino.
- 40 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque el anticuerpo específico para CD20 es rituximab, el derivado de antraciclina es doxorubicina o daunorubicina, el alcaloide vinca es vincristina y el derivado de platino es cisplatino o carboplatino.
- 45 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque se administra en combinación con al menos un corticoesteroide, administrándose el corticoesteroide de forma previa, concurrente o subsecuente a la administración de la composición farmacéutica.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada porque el corticoesteroide es prednisona o prednisolona.

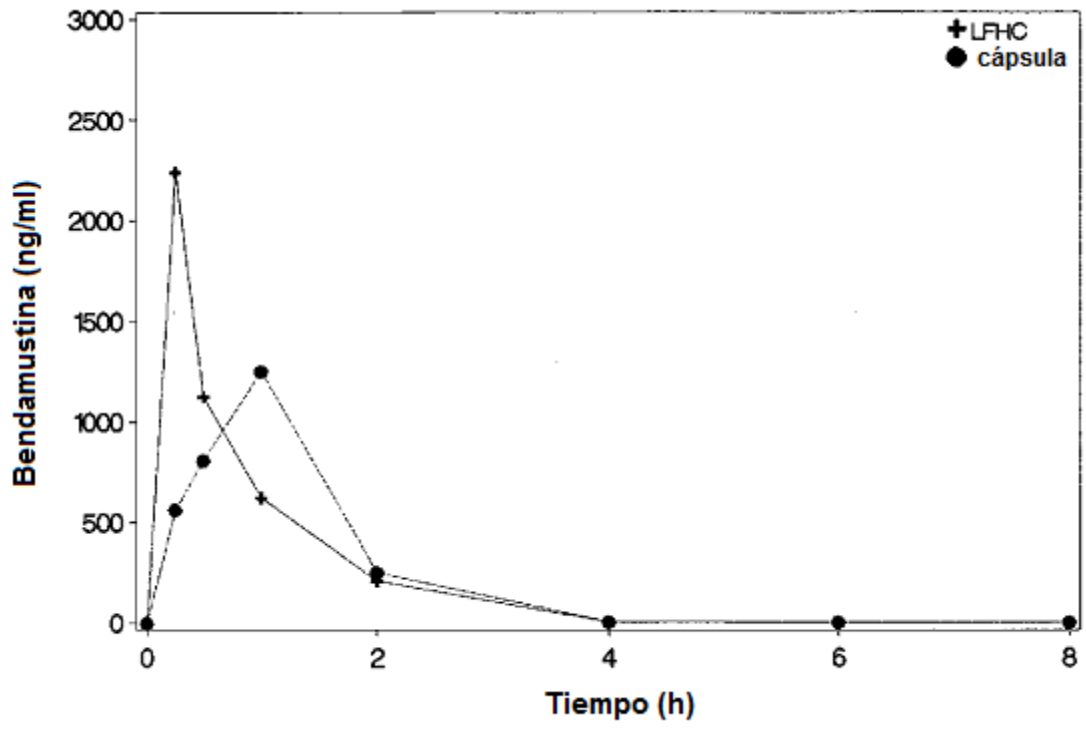


FIG. 1

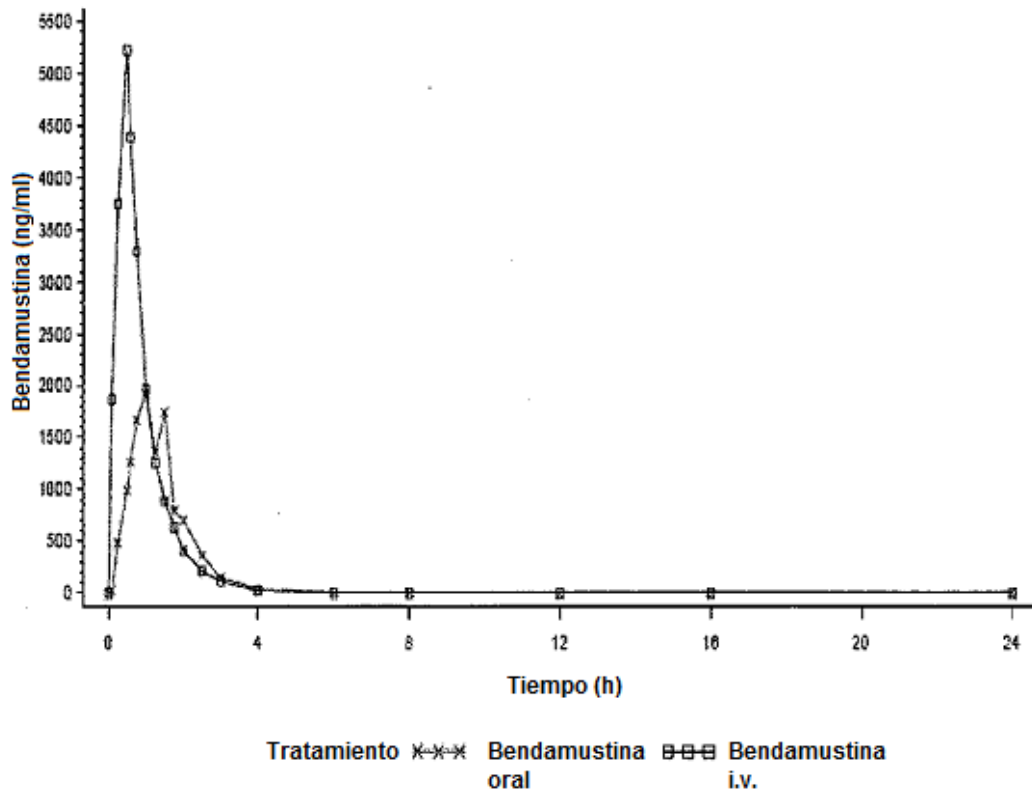


FIG. 2