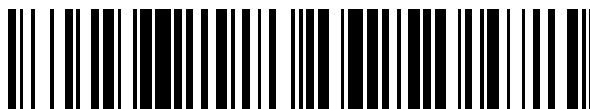


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 424**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2010** **E 10726290 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014** **EP 2435022**

54 Título: **Composición de mitotano automicroemulsionante**

30 Prioridad:

25.05.2009 EP 09160999

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2014

73 Titular/es:

HRA PHARMA LLC (100.0%)
15 East 26th Street, Suite 1617
New York, NY New York 10010, US

72 Inventor/es:

BATTUNG, FLORIAN;
SANSOË, LIONEL y
HASSAN, EMAD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 472 424 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

Composición de mitotano automicroemulsionante

La invención se refiere a un sistema de aporte de fármaco automicroemulsionante ("SMEDDS", por sus siglas en inglés) de mitotano, con biodisponibilidad mejorada.

5 Antecedentes técnicos

El mitotano (o,p'-DDD o 1,1-diclorodifenildicloroetano) es un agente adrenolítico que es particularmente útil en el tratamiento del carcinoma renocortical no extirpable y metastatizado.

10 Sin embargo, el mitotano tiene poca solubilidad en el tracto gastrointestinal y baja biodisponibilidad cuando se administra como un comprimido convencional en seres humanos. Se hicieron intentos de solucionar este problema. Se desarrolló un primer sistema de aporte de fármaco automicroemulsionante ("SMEDDS") de mitotano, que comprendía mitotano disuelto en una matriz compuesta por una mezcla igual de capryol®90, Tween®20 y Cremophor EL® (33:33:33) (Attivi y cols., "Development of a self-microemulsifying drug delivery system of mitotane (o,p'-DDD) using a mixture design methodology", Chimimetrie 2006, Ajana Imane, 2006, Master "Sciences de la vie et de la sante", Nancy-Unlversité). Sin embargo, este sistema no podía cargar más de 250 mg de mitotano en 1.000 mg de matriz, lo que no es suficiente para producir cápsulas de un tamaño aceptable y por lo tanto comprometería gravemente el cumplimiento terapéutico de los pacientes con el tratamiento. Así, era necesaria la optimización de este sistema.

Compendio de la invención

20 La invención proporciona un sistema de aporte que incorpora altas cargas de mitotano sin formar precipitados en presencia de agua.

Más particularmente, la invención proporciona una formulación oleosa de mitotano que comprende mitotano en una matriz que comprende

- a. monocaprilato de propilenglicol; de 10 a 30% del peso total de la formulación oleosa de mitotano (p/p)
- b. dicaprato de propilenglicol; de 20 a 60% del peso total de la formulación oleosa de mitotano (p/p)
- 25 c. monooleato de polioxietilensorbitán; de 10 a 30% del peso total de la formulación oleosa de mitotano (p/p)

Ventajosamente, esta matriz puede alojar una carga de fármaco de al menos 33%, preferiblemente al menos 39%.

Esta formulación oleosa es capaz de formar una microemulsión in situ con los fluidos biológicos del cuerpo.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende tal formulación oleosa de mitotano.

30 Esta composición farmacéutica, que preferiblemente está en la forma de una cápsula, es útil para tratar el cáncer, en particular el carcinoma adrenocortical.

Otra materia de la invención es un método para preparar una formulación oleosa de mitotano adecuada para formar un sistema de aporte de fármaco automicroemulsionante, método que comprende disolver mitotano en una mezcla de monocaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol y monooleato de polioxietilensorbitán en proporciones como las citadas anteriormente.

35 Descripción detallada

Definiciones:

El término 'matriz' se refiere a una mezcla de excipientes.

El término 'formulación oleosa de mitotano' se refiere a una matriz en la que se ha incorporado mitotano.

La carga de fármaco corresponde al peso de mitotano con respecto al peso total de la matriz. (Ecuación (1))

$$40 \quad \text{Carga de Fármaco} = \frac{\text{peso de mitotano}}{\text{peso de la matriz}} \times 100 \quad \text{Ecuación (1)}$$

Los SMEDDS (sistemas de aporte de fármaco automicroemulsionantes) se definen como mezclas isotrópicas de lípido, tensioactivo, cotensioactivo y fármaco que forman rápidamente una microemulsión cuando se mezclan con agua. Tales sistemas se describen con más detalle en Grove y Müllertz, "Liquid Self-Micoemulsifying Drug Delivery Systems", Oral Lipid-Based Formulations - Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs, editado por David J. Hauss, Informa Healthcare, 2007, Capítulo 5. Las formulaciones autoemulsionantes se dispersan fácilmente

en el tracto gastrointestinal, donde la movilidad del estómago y el intestino delgado proporciona la agitación necesaria para la emulsificación.

5 En la presente formulación de mitotano, la fase lipófila comprende dicaprato de propilenglicol, monooleato de polioxietilensorbitán que actúa como un tensioactivo y monocaprilato de propilenglicol que actúa como un cotensioactivo.

El monocaprilato de propilenglicol está disponible bajo el nombre Capryol®90 (Gattefossé).

El dicaprato de propilenglicol está disponible bajo el nombre Captex®100 (Abitec corp.).

El monooleato de polioxietilensorbitán está disponible bajo el nombre Tween®80 (Sigma) o también se conoce como polisorbato 80 (o "PS 80" en los ejemplos posteriores).

10 En una realización particular, la formulación oleosa tiene una carga de fármaco de al menos 33%, preferiblemente entre 33% y 67%, y más preferiblemente entre 37% y 54%.

La formulación oleosa de mitotano comprende

- a. de 10 a 30 % p/p de monocaprilato de propilenglicol, preferiblemente de 15 a 20%, más preferiblemente de 15 a 17% p/p;
- 15 b. de 20 a 60 % p/p de dicaprato de propilenglicol, preferiblemente de 35 a 50%, más preferiblemente de 38 a 42% p/p;
- c. de 10 a 30 % p/p of monooleato de polioxietilensorbitán, preferiblemente de 15 a 20%, más preferiblemente de 15 a 17% p/p.

20 La formulación oleosa de mitotano de la invención hace posible cargar al menos 33%, preferiblemente al menos 39% de mitotano (es decir 400 mg de mitotano para 1.000 mg de la matriz hecha de la mezcla de lípido, tensioactivo y cotensioactivo).

En una realización preferida, el monocaprilato de propilenglicol, el dicaprato de propilenglicol y el monooleato de polioxietilensorbitán representan una cantidad total de entre 65 y 75% p/p en la formulación oleosa de mitotano.

25 La formulación oleosa de la invención forma ventajosamente una microemulsión que comprende gotículas que tienen un tamaño de menos de 200 nm, cuando se mezcla con agua o HCl.

La formulación oleosa de mitotano se puede envasar en cualquier composición farmacéutica para la administración oral.

30 Composiciones orales adecuadas que comprenden la formulación oleosa de la invención son generalmente cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda. A modo de ejemplo, las cápsulas de gelatina dura se elaboran con una envuelta de gelatina, opcionalmente junto con plastificantes tales como glicerina y/o sorbitol. La encapsulación se consigue mediante técnicas conocidas en la especialidad.

En otra realización, la composición puede ser un líquido dispersado directamente en la boca del paciente.

La composición farmacéutica puede comprender entonces agua o una fase acuosa, en la que la formulación oleosa de mitotano está dispersada en la forma de una microemulsión.

35 En una realización adicional, la formulación oleosa de mitotano se puede envasar en una forma de dosificación sólida, en un estado convertido fácilmente en una microemulsión in vivo, que de ese modo mejora la disolución su biodisponibilidad no zclando durante ormentelviendoue la formulaciol. La encapsulación del fármaco. La composición de la formulación oleosa de mitotano para uso terapéutico contiene ventajosamente entre 100 y 400 mg de mitotano, preferiblemente entre 100 y 300 mg.

40 Un ejemplo particular de una composición según la invención es una cápsula de gelatina blanda que encapsula una formulación oleosa que comprende de 33% a 66% de carga de fármaco de mitotano y una matriz que comprende:

- a. monocaprilato de propilenglicol: de 15 a 17% del peso total de la formulación oleosa de mitotano (p/p)
- b. dicaprato de propilenglicol: de 38 a 42% del peso total de la formulación oleosa de mitotano (p/p)
- c. monooleato de polioxietilensorbitán: de 15 a 17% del peso total de la formulación oleosa de mitotano (p/p).

45 La formulación oleosa de mitotano de la invención, que es adecuada para formar un sistema de aporte de fármaco automicroemulsionante se puede preparar disolviendo mitotano en una mezcla de monocaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol y monooleato de polioxietilensorbitán en proporciones como las mencionadas anteriormente.

Se puede conseguir una carga de fármaco de al menos 33%, preferiblemente al menos 39%, mediante dispersión inmediata durante la dilución en una solución homogénea.

Si se desea, la etapa de disolución también se puede llevar a cabo mezclando durante al menos 5 minutos con calentamiento hasta no más de 40-50°C.

- 5 El sistema SMEDDS de la invención mejora la disolución de mitotano y su biodisponibilidad. El efecto adicional del alimento se reduce.

Los ejemplos y las figuras ilustran la invención sin limitar su alcance.

Leyendas de las figuras

- 10 La Figura 1 es una gráfica que muestra la biodisponibilidad relativa frente a lysodren (LYSO = Lysodren. La absorción de Lysodren se fija como 100%).

La Figura 2 es una gráfica que muestra la velocidad de absorción de mitotano en condiciones con alimento.

Ejemplos

Ejemplo 1: Identificación de formulaciones de SMEDDS de mitotano

- 15 Diversas formulaciones de SMEDDS se identificaron con respecto a la solubilidad del fármaco, la estabilidad y la tolerancia al agua.

La solubilidad se determinó mediante una carga creciente de mitotano.

Un estudio de solubilidad por incrementos típico se resume posteriormente:

- 20 Se pesó un gramo de vehículo en un vial de vidrio de 5 ml. Se añadió mitotano en incrementos de 10 a 20 mg. El contenido se mezcló. Si el mitotano se disolvía (dando una solución transparente) se añadía otro incremento de mitotano. Si el mitotano no se disolvía, el contenido se mezclaba durante al menos 5 minutos con calentamiento hasta no más de 45°C ± 5°C. La transparencia de la solución se determinaba visualmente después de cada adición. Las soluciones de fármaco transparentes se almacenaron a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se evaluaron de nuevo con respecto a la transparencia. Los incrementos de mitotano añadidos que producían una solución transparente se sumaron y se presentó esta solubilidad. También se apuntaba una descripción visual del material después de la adición del incremento final. Debido a la precipitación de fármaco durante la noche en algunas muestras, los sistemas seleccionados se probaron con 50% y 55% de carga de fármaco en un estudio de solubilidad de carga directa.

Un estudio de solubilidad de carga directa se resume posteriormente:

- 30 Se pesó un gramo de vehículo en un vial de vidrio de 5 ml. La cantidad completa de mitotano se añadió en una sola porción. El contenido se calentó hasta 45°C ± 5°C y se mezcló a lo largo de al menos dos horas; durante este tiempo la transparencia de ensayaba cada treinta minutos. Las soluciones de fármaco se almacenaron a continuación a temperatura ambiente durante 24 o 48 horas y se evaluaron de nuevo con respecto a la transparencia.

La estabilidad se determinó poniendo los sistemas en un refrigerador (5°C) o se dejaron a temperatura ambiente. En un mínimo de 24 horas, las soluciones se evaluaron visualmente. Se apuntó cualquier precipitado.

- 35 Puesto que a menudo se produce migración de agua durante la fabricación de cápsulas de gelatina blanda, se realizó un estudio de captación de agua para evaluar la estabilidad de las soluciones de mitotano durante los procedimientos de encapsulación y secado. Se probaron la formulación oleosa de mitotano y la matriz. El estudio de captación de agua se realizó como sigue:

- 40
- 3,0 g de formulación oleosa de mitotano (con 50% de carga de fármaco) se pesaron en un vial de centelleo;
 - 300 mg de agua (10% p/p de formulación oleosa de mitotano) se pesaron y se pusieron en el vial y a continuación se sometieron a turbulencia durante un mínimo de 5 minutos;
 - la transparencia de la solución se determinó visualmente;
- 45
- si la solución era transparente, se añadían 300 mg adicionales de agua (para llevar el agua añadida total hasta 20% p/p) y a continuación se mezclaban por turbulencia durante un mínimo de 5 minutos;
 - la transparencia de la mezcla se determinó visualmente.

Las microemulsiones que comprendían gotículas de un tamaño inferior a 200 nm aparecían como soluciones transparentes. Se apunta cualquier aparición de turbidez o cualquier precipitado.

El estudio de tolerancia al agua permite además determinar si el sistema se autoemulsionará en presencia de fluido gastrointestinal in vivo, a modo de ejemplo.

La Tabla 1 muestra formulaciones con la mejor carga de fármaco, que se seleccionaban para estudios adicionales.

- 5 La formulación de la técnica anterior de Attivi y cols., 2006, anteriormente, se incluye en la Tabla 1, con propósitos de comparación.

Las formulaciones numeradas 1 a 4 finalmente se retiraron, ya que no se podían incorporar cargas altas de mitotano.

Tabla 1: Formulaciones comparativas

Lote	Matriz (relación de excipientes)	Carga de fármaco
Attivi y cols., 2006	Capryol90:Tween20:Cremophor EL (1:1:1 p/p)	≤ 25%
Prueba Comparativa N° 1	Capryol90:Captex100:Labrasol (1:1:1 p/p)	25%
Prueba Comparativa N° 2	Capryol90:Captex100:Labrasol (56 :22 :22 p/p)	25%
Prueba Comparativa N° 3	Citrato de trietilo:Captex100:Labrasol (1:1:1 p/p)	25%
Prueba Comparativa N° 4	Citrato de trietilo:Captex100:Labrasol (56:22:22 p/p)	25%
Formulación de la invención (Lote N° 054)	Capryol90:Captex100:PS80 (1:1:1 p/p)	aproximadamente 40%
Formulación de la invención (Lote N° 057)	Capryol90:Captex100:PS80 (22:56:22 p/p)	aproximadamente 40%

- 10 La Tabla 2 muestra las características de las dos formulaciones seleccionadas.

Tabla 2: Formulaciones seleccionadas

	Carga de fármaco	Relación de excipientes de la matriz			
Lote n°	Mitotano (%)	Capryol 90	Captex 100	PS 80	Diámetro (nm)
-054	Aproximadamente 40	1	1	1	93,68 (agua) 81,03 (HCl)
-057	Aproximadamente 40	22	56	22	125,84 (agua) 138,68 (HCl)

Ejemplo 2: Estudios de biodisponibilidad y absorción

- 15 Las formulaciones n° 054 y 057 según la invención (véase el Ejemplo 1) se probaron en perros, en un estudio de rastreo frente a Lysodren® (comprimidos de mitotano disponibles comercialmente de HRA pharma).

Se usaron tres perros Beagle/grupo por formulación. A un grupo se le administra un comprimido de Lysodren que comprende 500 mg de mitotano, a un grupo se le administran dos cápsulas de gelatina dura que comprenden 280 mg de mitotano cada una en la formulación n° 054 y a un grupo se le administran dos cápsulas de gelatina dura que comprenden 280 mg de mitotano cada una en la formulación n° 057.

- 20 Las formulaciones se compararon en condiciones con alimento y en ayunas, incluyendo administraciones en perros con alimento y a continuación perros en ayunas cruzadas con un período de reposo de 3 semanas. Se recogieron 10 muestras a las: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 horas después de la administración.

Los datos de biodisponibilidad relativa frente a Lysodren® son como sigue:

Lysodren®: 100%

- 25 Lote n° 054: 150 %

Lote nº 057: 317%

Véase la Figura 1 .

- 5 La absorción es más lenta para las dos formulaciones de la invención (aproximadamente 8 horas) que para el Lysodren® (aproximadamente 5 horas), lo que se podría explicar por un incremento de la absorción linfática. Tal absorción lenta (frente a una absorción mesentérica) es ventajosa ya que reduce las variaciones de absorción que son inherentes al uso de mitotano. Véase la Figura 2.

El efecto del alimento sobre la absorción de mitotano se reduce drásticamente con las dos formulaciones de la invención (el Lysodren® sustancialmente no es absorbido en absoluto sin alimento).

Tabla 3: Efecto del alimento

Formulación	Cmáx Alimento/Cmáx Ayunas	ABCt Ayunas/ABCt Alimento
Lote nº 054	4	7
Lote nº 057	32	95

10

Ejemplo 3 : Fabricación de cápsulas de gelatina blanda de SMEDDS de mitotano

Este ejemplo proporciona un protocolo para fabricar cápsulas de gelatina blanda de SMEDDS de mitotano que tienen la siguiente composición:

Tabla 4A: Fórmula cuantitativa para masa de gel (Tamaño del lote de masa de gel: 250 kg):

Ingrediente(s)	% p/p
Gelatina USP/NF (150Bloom Limed Bone, Tipo B)	42,00
Glicerina, USP 99,7%	3,00
Sorbitol Special	18,00
Agua purificada, USP	34,92
Opatint White (G-18000)	2,00
FD&C Blue # 1	0,08
TOTAL	100,0

15

Tabla 4B: Fórmula cuantitativa para el relleno de la cápsula:

Ingrediente(s)	mg/cápsula	% de peso de ingrediente/peso de la formulación oleosa de mitotano total
Mitotano	250,00	28,5
Capryol 90	138,1	15,75
Captex 100	350,8	40,00
Polisorbato 80	138,1	15,75
TOTAL	877,0	100,0

Breve procedimiento de fabricación:

Material de relleno:

1. Cárguese el Capryol 90 a un recipiente equipado con un mezclador superior.
2. Mézclese para crear turbulencia
- 5 3. Cárguese Captex 100 al Capryol 90 que se mezcla. Mézclese hasta que se obtenga una solución homogénea.
4. Cárguese polisorbato 80, mézclese hasta que se obtenga una solución homogénea.
5. Calientese hasta $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
- 10 6. Una vez que la temperatura esté en el intervalo mencionado anteriormente, cárguese lentamente el mitotano a la solución que se mezcla. Mézclese hasta que el mitotano se disuelva completamente en la solución.
7. Desairéese la solución final.

Masa de Gelatina:

1. Resérvese aproximadamente 1 litro de agua. Cárguese el agua purificada restante, USP, a un fundidor de gelatina y ajústese la temperatura hasta 90°C .
- 15 2. Cárquense el Sorbitol Special y la glicerina, USP 99,7%.
3. Cárquese la gelatina y caliéntese hasta 80°C bajo mezcladura continua hasta que los gránulos de gelatina se disuelvan completamente.
4. En un recipiente separado, cárguense los colorantes. Mézclese hasta que se obtenga una suspensión homogénea.
- 20 5. Cárquese la etapa 4 a la etapa 3 bajo mezcladura continua.
6. Enjuáguese el recipiente de la etapa 5 con el agua purificada reservada y cárguese a la etapa 3. Mézclese hasta que se obtenga una masa de gel homogénea.
7. Desairéese la masa de gel (vacío con aire ajustado hasta 25-30 en Hg).

Encapsulación y procesamiento:

- 25 1. Llévase a cabo la encapsulación
2. Séquense las cápsulas en tambor
3. Séquense las cápsulas en túnel

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oleosa de mitotano que comprende mitotano que se ha incorporado en una matriz, comprendiendo dicha formulación oleosa de mitotano:

- a. de 10 a 30% p/p de monocaprilato de propilenglicol;
- b. de 20 a 60% p/p de dicaprato de propilenglicol; y
- c. de 10 a 30% p/p de monooleato de polioxietilensorbitán;

expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de la formulación oleosa de mitotano.

2. La formulación oleosa según la reivindicación 1, que comprende al menos 33% de carga de fármaco de mitotano, calculándose la carga de fármaco de mitotano como sigue:

$$Carga\ de\ Fármaco = \frac{peso\ de\ mitotano}{peso\ de\ la\ matriz} \times 100$$

3. La formulación oleosa según la reivindicación 2, que comprende al menos 39% de carga de fármaco de mitotano.

4. La formulación oleosa según la reivindicación 2, que comprende entre 33% y 66% de carga de fármaco de mitotano.

5. La formulación oleosa según la reivindicación 4, que comprende entre 37% y 54% de carga de fármaco de mitotano.

6. La formulación oleosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el monocaprilato de propilenglicol, el dicaprato de propilenglicol y el monooleato de polioxietilensorbitán representan una cantidad total de entre 65% y 75% en peso del peso total de la formulación oleosa de mitotano.

7. La formulación oleosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que forma una automicroemulsión que comprende gotículas que tienen un tamaño de menos de 200 nm cuando se mezcla con agua o HCl.

8. La formulación oleosa según la reivindicación 1, que comprende:

- a. de 15 a 17% p/p de monocaprilato de propilenglicol;
- b. de 38 a 42% p/p de dicaprato de propilenglicol; y
- c. de 15 a 17% p/p de monooleato de polioxietilensorbitán.

9. Una composición farmacéutica, que comprende una formulación oleosa de mitotano según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. La composición según la reivindicación 9, que está en una forma adecuada para la administración oral.

11. La composición según la reivindicación 10, que es una cápsula.

12. La composición según la reivindicación 11, que es una cápsula de gelatina blanda.

13. La composición según la reivindicación 10, que comprende entre 100 y 400 mg de mitotano.

14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, para el uso en el tratamiento del cáncer.

15. Un método para preparar una formulación oleosa de mitotano adecuada para formar un sistema de aporte de fármaco automicroemulsionante, método que comprende disolver mitotano en una mezcla de monocaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol y monooleato de polioxietilensorbitán en las proporciones que se mencionan en la reivindicación 1.

