

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 818**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2008 PCT/US2008/077646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09045837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08836498 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2205219**

54 Título: **Métodos y formulaciones para convertir fármacos intravenosos e inyectables en formas de dosificación orales**

30 Prioridad:

28.09.2007 US 864113

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

17.04.2017

73 Titular/es:

**ZOMANEX, LLC (100.0%)
16052 CLARKSON WOODS DRIVE
CHESTERFIELD, MO 63017, US**

72 Inventor/es:

SPILBURG, CURTIS A.,

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 608 818 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

Métodos y formulaciones para convertir fármacos intravenosos e inyectables en formas de dosificación orales.

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un método general para aumentar la biodisponibilidad de los compuestos activos de fármacos hidrofóbicos, por medio del uso de ingredientes de formulación de origen natural que están presentes en la dieta. Específicamente, esta invención es especialmente útil como un método de formulación general para la entrega de fármacos en forma líquida o seca para la dosificación oral que hasta ahora se han administrado intravenosamente o por inyección.

Antecedentes de la invención

15 La entrega oral de fármacos, método de administración preferido por la mayoría de las personas, es aún un tópico de intensa investigación farmacéutica y bioquímica ya que el mecanismo(s) de absorción de los fármacos en el intestino delgado en gran parte se desconoce. Generalmente se cree que dos procesos controlan la cantidad de fármaco que se absorbe. Primero, una alta concentración de la sustancia activa en la superficie de la membrana intestinal aumentará la absorción celular (ley de Fick) y, a partir de que las células funcionan en un ambiente acuoso, aumentar la solubilidad en
20 agua de un fármaco aumenta su concentración en el sitio de absorción. Sin embargo, aunque se espera que una mayor solubilidad en agua aumente la biodisponibilidad de los fármacos, frecuentemente este no es el caso debido a un segundo proceso competidor, que afecta el proceso de absorción total. La membrana celular absorbente se compone principalmente de lípidos que previenen el paso de compuestos hidrofílicos solubles en agua, pero que es altamente permeable a sustancias solubles en lípidos. Por lo tanto, el diseño de fármacos biodisponibles debe balancear estas dos fuerzas opuestas. Por un lado, un fármaco que es muy hidrofílico puede tener una alta concentración en la superficie celular pero puede ser impermeable a la membrana lipídica. Por otro lado, un fármaco que puede "disolverse" fácilmente en los lípidos de la membrana puede ser virtualmente insoluble en agua lo que produce una concentración muy baja de la sustancia activa en la superficie celular. El conflicto inherente, para la dosificación oral eficaz se hace así evidente.

30 La membrana plasmática intestinal delinea el lumen del intestino superior y es la primera superficie absorbente que atraviesan la mayoría de los nutrientes, alimentos y fármacos dosificados oralmente. Como parte del proceso digestivo, el lado apical de la célula se expone a un entorno complejo que consiste de enzimas pancreáticas, bilis y alimento parcialmente digerido del estómago. La absorción del fármaco no ocurre en aislamiento. A partir de que la mayor parte de los fármacos son lipofílicos, su absorción ocurre junto con o en competencia con la de otras moléculas lipofílicas, tales como colesterol, vitaminas solubles en grasa, aceites y ácidos grasos. El intestino delgado está densamente cubierto con vellosidades y microvellosidades, las que aumentan grandemente el área disponible para la absorción (250 m²), lo que favorece la captación de sustancias incluso pobremente solubles. Por otra parte, la superficie celular está además cubierta con heparina, un polisacárido cargado negativamente que une fuertemente enzimas lipolíticas, tales como la colesterol esterasa y la triglicérido lipasa, lo que proporciona un sitio de actividad hidrolítica virtualmente contiguo a la superficie absorbente (Bosner MS, y otros, Proc Natl Acad Sci 85: 7438-7442, 1989). Esta interacción de
40 unión fuerte garantiza un alto nivel de actividad lipolítica aún cuando el páncreas no secreta enzimas.

La combinación de enzimas lipolíticas, componentes de la bilis y una gran superficie de absorción proporciona un ambiente en el que virtualmente todo el alimento se absorbe (Armand M y otros, Am J Physiol 271: G172-G183, 1996).
45 Aunque los procesos mencionados anteriormente son extremadamente eficaces, lo mismo no es cierto para ciertos lípidos químicamente complejos, tales como colesterol, esteroides de plantas, vitaminas solubles en grasa, nutrientes dietéticos de origen natural, xenobióticos y fármacos. Durante los últimos veinte años, se progresó mucho en la descripción de los procesos bioquímicos que se usan para la absorción neta de estos tipos de compuestos, y una característica central de esta nueva comprensión es la identificación, aislamiento e interacción dinámica de proteínas intestinales individuales en el proceso de absorción total. Para la captación del fármaco, la glicoproteína P (P-gp) transportadora del casete de unión a ATP juega un papel fundamental en la modificación del proceso de absorción. Localizada en altas concentraciones sobre la punta de las vellosidades de la superficie apical de la membrana del borde en cepillo, P-gp puede servir como una barrera para la absorción intestinal de numerosos sustratos de fármaco al bombear el fármaco absorbido de regreso al interior del lumen intestinal (Pang KS, Drug Metab Disp 3J: 1507- 1519,
50 2005). Así, el aumento de la dispersabilidad de un fármaco hidrofóbico puede frustrarse si éste es, además, un sustrato de la proteína de eflujo P-gp.

La dispersabilidad acuosa y la susceptibilidad a los transportadores de eflujo de las células del intestino delgado son problemas centrales que, por lo tanto, deben superarse para preparar una forma de dosificación oral para fármacos hidrofóbicos y especialmente xenobióticos. Si estos problemas no pueden resolverse entonces el fármaco debe administrarse por una metodología alternativa, típicamente intravenosamente o por inyección. Estos problemas de absorción se ejemplifican por (pero sin limitarse a) xenobióticos, compuestos de origen natural derivados de plantas o del mar que tienen propiedades farmacológicas interesantes. Los taxanos, camptotecinas, antrociquinas, epipodofilotoxinas, y alcaloides de vinca son potentes agentes anticáncer que son difíciles de formular en formas de dosificación orales. Para sortear estos problemas de entrega, frecuentemente se abandona el enfoque de entrega oral de sólidos en favor de una estrategia intravenosa líquida, basada en una emulsión. Por ejemplo, el paclitaxel, un potente
60 65

agente anticáncer aislado a partir de agujas de tejo, actualmente se administra intravenosamente como una dispersión en Cremophor EL, una mezcla en etanol de aceite de castor, para crear una dispersión de paclitaxel emulsificado. Aunque esta estrategia de entrega es efectiva, hay un número de inconvenientes que pueden limitar la utilidad del fármaco, tanto desde una perspectiva del paciente como bioquímica. Por ejemplo, la administración intravenosa ocurre en un entorno clínico que causa una interrupción importante de las actividades diarias. Esto se complica adicionalmente por las severas reacciones de hipersensibilidad que son consecuencia del sistema de emulsificación Cremophor (van Zuylen, L y otros, Invest. New Drugs, 2001, 19: 125-141). Debido a estos problemas inducidos por el vehículo, los pacientes frecuentemente se premedican con corticoesteroides o antagonistas de histaminas. Finalmente, debido al método de dosificación no puede usarse todo el valor terapéutico del fármaco. Así, una dosificación más frecuente aumentaría los niveles sistémicos del fármaco en el tiempo, un resultado que no puede lograrse con una sola dosis intravenosa que ocurre en el intervalo de una, dos o tres semanas y se acompaña de un comportamiento farmacológico no lineal (van Telling O, Br. J. Cancer, 1999, 81: 330-335).

Se han realizado intentos para mejorar los problemas causados por la estrategia de emulsión intravenosa simplemente dándole a los pacientes la emulsión intravenosa oralmente en presencia de ciclosporina A, un potente inhibidor de las proteínas de eflujo del intestino delgado (Sparreboom A, y otros, Proc. Natl Acad Sci, 1997, 94: 2031-2035; Mallingre, MM y otros, 2000, J Clin Oncol, 18: 2468-2475). Aunque este método de entrega tiene el potencial de aliviar al menos algunos de los problemas asociados con el método intravenoso, la presencia de Cremophor EL en la formulación oral disminuye la absorción total del paclitaxel (Bardelmeijer, HA y otros, 2002, Cancer Chemother Pharmacol 49: 119-125).

Similar a este enfoque, la industria farmacéutica ha creado una variedad de sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables que empaquetan un fármaco como el paclitaxel en una variedad de lípidos y surfactantes que proporcionan una matriz dispersable cuando se ingiere la combinación (Veltkamp SA y otros, British J Can, 2006, 95: 729-734). En Veltkamp SA et al, se proporciona el paclitaxel oral disperso en Cremophor® en forma de una cápsula. La ciclosporina A se suministra 30 minutos antes de la dosificación del paclitaxel para garantizar un tiempo suficiente para que la ciclosporina A inhiba la proteína P-gp del intestino delgado antes de la administración del paclitaxel. Alternativamente, se ha sugerido que las formulaciones que se diseñan a partir de la composición de lípidos de las fases de la digestión pueden proporcionar una comprensión de las mejores maneras de solubilizar fármacos insolubles en agua (Porter CJH, y otros, J Pharm Sci 93: 1110-1121, 2004). Aunque estos estudios han demostrado la importancia del proceso de digestión como una guía o molde para la absorción del fármaco, el enfoque es empírico y requiere estudios exhaustivos para cada fármaco. Además, esta estrategia se enfoca más en la química física de la solubilización que en la bioquímica de la absorción por lo que proporciona poca comprensión adicional de los eventos moleculares que son una parte integral y obligatoria del proceso de absorción.

Otra estrategia de entrega ha sido el uso de liposomas como un vehículo de encapsulación para una variedad de fármacos para diferentes rutas de entrega, que incluyen la oral, la parenteral y la transdérmica (Cevc, G y Paltauf, F., eds., Phospholipids: Characterization, Metabolism, and Novel Biological Applications, págs. 67-79, 126-133, AOCs Press, Champaign, IL, 1995). Este método requiere anfífilos, compuestos que tienen un grupo final hidrofílico o polar y un grupo final hidrofóbico o no polar, tales como fosfolípidos, colesterol, glicolípidos o un número de emulsificadores o surfactantes con calidad para alimentos. Cuando los anfífilos se adicionan al agua, forman estructuras de bicapa lipídica (liposomas) que contienen un núcleo acuoso rodeado por una membrana hidrofóbica. Esta nueva estructura puede entregar fármacos insolubles en agua que se "disuelven" en su membrana hidrofóbica o, alternativamente, los fármacos solubles en agua pueden encapsularse en su núcleo acuoso. Esta estrategia se ha empleado en un número de campos. Por ejemplo, los liposomas se han usado como transportadores de fármacos ya que se adquieren rápidamente por la célula y, además, pueden dirigirse a ciertos tipos de células u órganos por la adición de moléculas específicas a la superficie liposomal, un enfoque que se usa típicamente para fármacos que se encapsulan en el núcleo acuoso. Para aplicaciones cosméticas, las sustancias fosfolípicas y lipídicas se disuelven en solventes orgánicos y, al eliminar el solvente, el sólido resultante puede hidratarse parcialmente con agua y aceite para formar una crema cosmética o una pomada que contiene el fármaco. Finalmente, se encontró que los liposomas estabilizan ciertos ingredientes de alimentos, tales como aceites de pescado que contienen ácidos grasos omega-3 para disminuir la oxidación y ranciedad (Haynes et al, patente de los Estados Unidos 5,139,803).

Aunque los liposomas proporcionan un método elegante para la entrega de fármacos, su uso se ha limitado por los métodos de preparación engorrosos, la inestabilidad inherente de las preparaciones acuosas y la baja capacidad de carga del fármaco para las preparaciones orales, sólidas. La utilidad de una preparación seca para aumentar la estabilidad y la vida útil de los componentes de los liposomas se ha reconocido por largo tiempo, y se han ideado numerosos métodos para mantener la estabilidad de las preparaciones liposomales bajo condiciones de secado: Schneider (patente de los Estados Unidos 4,229,360); Rahman y otros (4,963,362); Vanlerberghe y otros (patente de los Estados Unidos 4,247,411); Payne y otros 152:5368; y la patente de los Estados Unidos 5,731,168). El objetivo de todos estos métodos patentados es producir un sólido que puede rehidratarse posteriormente para formar liposomas que pueden entregar una sustancia biológicamente activa a un tejido u órgano objetivo.

Sorprendentemente, ha habido solamente dos informes que usan las propias preparaciones de liposomas secas, sin hidratación intermedia, como sistema de entrega. Ostlund, patente de los Estados Unidos 5,932,562 enseña la preparación de mezclas sólidas de esteroides de plantas para la disminución de la absorción del colesterol. Los esteroides de plantas o estanoles de plantas se premezclan con lecitina u otros anfífilos en solventes orgánicos, se elimina el

solvente y el sólido se adiciona de vuelta al agua y se homogeniza. La solución emulsificada se seca y dispersa en los alimentos o se comprime en tabletas o cápsulas. En este caso, la sustancia activa es uno de los componentes estructurales del propio liposoma (esterol de planta) y no se añadió ninguna sustancia biológicamente activa adicional. Manzo y otros (patente de los Estados Unidos 6,083,529) enseñan la preparación de un polvo seco estable al secar por aerosol una mezcla emulsificada de lecitina, almidón y un agente antiinflamatorio. Cuando se aplica a la piel, la porción biológicamente activa se libera del polvo solamente en presencia de humedad. Ni Ostlund ni Manzo sugieren o enseñan el uso de esteroles, y lecitina y un activo de fármaco, todos combinados con un solvente no polar y después procesados para proporcionar un liposoma que porta un fármaco con una velocidad de entrega aumentada.

Se han usado sustancias diferentes a la lecitina como agentes dispersantes. Siguiendo las mismas etapas (disolución en solvente orgánico, eliminación del solvente, homogenización en agua y secado por aerosol) que se describen en la patente de los Estados Unidos 5,932,562, Ostlund enseña que el surfactante esteroil lactilato de sodio puede usarse en lugar de la lecitina (patente de los Estados Unidos 6,063,776). Burrano y otros (patentes de los Estados Unidos 6,054,144 y 6,110,502) describe un método de dispersar esteroides de soja o sus ésteres de ácidos orgánicos en presencia de un surfactantes monofuncional y un surfactante polifuncional sin homogenización. El tamaño de partícula de los compuestos derivados de la planta primero se disminuye por macerado y después se mezclan con los surfactantes en agua. Esta mezcla se seca por aerosol para producir un sólido que se dispersa fácilmente en agua. Similarmente, Bruce y otros (patente de los Estados Unidos 6,242,001) describen la preparación de fundidos que contienen esteroides/estanoles de plantas y un hidrocarbóno adecuado. Al enfriarse estos sólidos pueden macerarse y adicionarse al agua para producir esteroides dispersables. Es importante, que ninguno de estos métodos anticipa el tipo de método de entrega descrito aquí como un medio para entregar compuestos biológicamente activos, hidrofóbicos.

Nada en la técnica anterior sugiere o enseña métodos para aumentar la captación de una combinación de fármaco(s)/esterol/anfífilo a una capacidad de carga del fármaco que lleve a un sistema de entrega de fármaco viable comercialmente. Se ha mostrado que la estabilidad y el uso final de las preparaciones liposomales dependen de la relación lecitina a esteroles de la combinación de fármacos. Así, para formar preparaciones liposomales en crema y parenterales, el trabajo previo se enfocó en la preparación de dispersiones que contenían partículas de liposomas pequeñas (menos de 1 µm) manteniendo una relación alta de lecitina a los otros compuestos. Esta prejuicio se mostró por el requerimiento de que la suma del fármaco y el esteroles presentes no debía exceder aproximadamente el 25% y preferentemente aproximadamente el 20% de la fase lipídica total presente. Por consiguiente, la técnica anterior enseña una relación de los componentes lecitina a la suma del esteroles y el fármaco de al menos 3.0, y preferentemente 4.0 [Perrier y otros, patente de los Estados Unidos 5,202,126 (c2, línea 45), Meybeck & Dumas, patente de los Estados Unidos 5,290,562 (c3, línea 29)]. Además, el propósito de este requerimiento fue mantener la "calidad" liposomal, que se alcanzó con un tamaño de partícula pequeño para aumentar la estabilidad de la dispersión para los uso deseados contenidos allí [Perrier y otros, patente de los Estados Unidos 5,202,126(c4, línea 61)]. Alejarse de esta relación preferida produjo sedimento lo que "disminuía la estabilidad de los liposomas" [Perrier y otros, patente de los Estados Unidos 5,202,126, (c5, línea 10)].

En contraste, para la preparación de las formas de dosificación orales se mostró que una preparación superior contenía una relación de la combinación esteroles fármaco al anfífilo de 0.2 a 3.0. (Spilburg, solicitud de patente, S.N. 11/291,126, 30 de Noviembre, 2005). Esta combinación produce un sistema de liberación con las siguientes ventajas útiles y novedosas: una solución dispersa que puede secarse y rehidratarse para producir una dispersión de partículas que es similar a la dispersión de la cual se derivó; alta capacidad de carga de fármaco(s) al minimizar la cantidad de anfífilos en la mezcla; una emulsión que es estable a los métodos de secado convencionales sin la adición de grandes cantidades de estabilizadores. Los sólidos secos fabricados de esa forma pueden compactarse fácilmente en una tableta o cápsula para rendir un fármaco hidrofóbico biodisponible a partir de la ingestión y que se entrega fácilmente en un formato farmacéutico.

Además, mientras el trabajo previo de mi solicitud anterior se enfocaba en la entrega de fármacos que fueran ya sea sólidos o aceites, esta presente invención extiende la utilidad de este método para mostrar que el método es suficientemente robusto para permitir la entrega de fármacos - uno que proporciona el beneficio terapéutico propuesto y uno que bloquea la acción de proteínas de flujo del intestino delgado - para proporcionar biodisponibilidad mejorada. Como un resultado incluso algunos fármacos para el cáncer como el Paclitaxel ahora pueden entregarse oralmente. Toda la técnica relacionada con liposomas descrita anteriormente, se relaciona ya sea con la disminución del colesterol o con una variedad de técnicas usadas en un intento de solubilizar algunos fármacos hidrofóbicos por medio del uso de lípidos específicos. Ninguna enseña o sugiere un enfoque generalizado para resolver los dos problemas asociados con la captación del fármaco hidrofóbico y, especialmente, xenobiótico - la falta de dispersabilidad en agua y la interacción con los exportadores de fármaco de las células del intestino delgado, tales como P-gp. Un objetivo de la invención es aumentar la actividad biológica de una sustancia de un fármaco hidrofóbico en una forma de dosificación oral a través del uso de una combinación de anfífilos, surfactantes o emulsificadores y una segunda sustancia similar a un fármaco que bloquea los exportadores de fármaco del intestino delgado, tales como P-gp.

Un objetivo adicional es proporcionar nuevas formulaciones de dosificación oral que pueden usarse para muchos quimioterapéuticos para el cáncer que son moléculas químicamente complejas de origen natural.

Aún otro objetivo adicional es desarrollar una nueva forma de dosis oral para el Paclitaxel. El método para lograr estos así como otros objetivos se hará evidente a partir de la descripción detallada.

Breve Descripción de las Figuras

La figura 1 muestra la absorción del paclitaxel en perros hembras por medio del uso de los sistemas de formulación sólidos descritos en el Ejemplo 1.

Breve descripción de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una composición para la entrega oral de un xenobiótico seleccionado del grupo que consiste de Taxanos, Camptotecinas, Antrociquinas, Alcaloides de Vinca y Epipodofilotoxinas de acuerdo con la reivindicación 1.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método de preparar una composición de entrega oral de un xenobiótico en forma de una tableta o cápsula, en donde el xenobiótico se selecciona del grupo que consiste de Taxanos, Camptotecinas, Antrociquinas, Alcaloide de Vinca y Epipodofilotoxinas de acuerdo con la reivindicación 9.

Las composiciones y métodos se proporcionan en la presente descripción para aumentar la biodisponibilidad de compuestos y fármacos hidrofóbicos, pobremente solubles en agua. Las composiciones contienen al menos cuatro componentes - un emulsificador o anfifilo; un esteroles (preferentemente derivado de planta); un compuesto activo o de fármaco hidrofóbico; y un inhibidor de la proteína de eflujo de fármaco del intestino delgado. Las composiciones son especialmente útiles para quimioterapéuticos para el cáncer.

Descripción detallada de una modalidad preferida

Existen al menos dos maneras de usar el sistema de entrega de esta invención. En el método I, los cuatro ingredientes se mezclan juntos y se procesan para proporcionar una dosis de una sola cápsula. Este es un buen sistema pero entrega el fármaco y el inhibidor de eflujo al mismo tiempo, lo que puede no ser óptimo para algunos casos. La segunda manera (método II) permite la preparación por separado del fármaco activo y el inhibidor de eflujo y después se dosifican en la misma cápsula. Esto permite que cada componente se prepare con un sistema de emulsificación diferente que permite que el inhibidor de eflujo se disperse más rápidamente que el fármaco activo.

Método I

- (a) Un anfifilo, tal como la lecitina o uno de sus derivados, un esteroles (preferentemente un esteroles derivado de planta), la sustancia activa del fármaco y un inhibidor de la proteína de eflujo del fármaco se mezclan en un solvente no polar (preferentemente acetato de etilo o heptano) a su punto de ebullición.
- (b) Se recoge un sólido después de que el solvente se elimina a temperatura elevada para mantener la solubilidad de todos los componentes.
- (c) El sólido se divide en pedazos pequeños y se dispersa con agitación vigorosa en agua a una temperatura que es menor que la temperatura de descomposición de uno de los componentes o el punto de ebullición del agua, la que sea más baja.
- (d) La solución lechosa se pasa a través de un Homogenizador para Lácteos Gaulin (o un equivalente adecuado), se opera a máxima presión; y después de esto
- (e) La solución lechosa se seca por aerosol o liofiliza para producir un sólido que puede incorporarse en tabletas o cápsulas, siempre que se adicione los excipientes adecuados.

Opcionalmente, se adiciona un auxiliador del secado adecuado (Maltrin, Cápsula M o equivalente adecuado) para asistir el proceso de secado.

Método II

La sustancia activa del fármaco y un inhibidor de la proteína de eflujo del fármaco se preparan como se describe en el Método I. Los dos polvos secados por aerosol después se mezclan juntos y se entregan en una sola tableta o cápsula.

La lecitina no es solamente un excelente emulsificador y surfactante, además tiene muchos beneficios para la salud que son beneficiosos cuando se usa como el agente de la formulación farmacéutica contemplada descrita aquí [Cevc, G. y Paltauf, F., eds., Phospholipids: Characterization, Metabolism, and Novel Biological Applications, págs. 208-227 AOCS Pres, Champaign, IL, 1995]. Aunque está disponible en muchos grados y formas, la lecitina sin aceite produce los resultados más consistentes. Los ejemplos disponibles comercialmente son Ultralec P, Ultralec F y Ultralec G (Archer Daniels Midland, Decatur, IL) o Solec 8160, una lecitina en polvo, modificada enzimáticamente (Solae, St. Louis, MO).

Los esteroides derivados de plantas, especialmente aquellos derivados de aceites de soja y talloil, son las opciones preferidas ya que han demostrado disminuir las LDL-colesterol y son considerados seguros (Jones PJH y otros, Can J. Physiol Pharmacol 75: 227- 235, 1996). Específicamente, esta invención contempla el uso de mezclas que incluyen, pero sin limitarse a sitosterol, campesterol, estigmasterol y brasicasterol preparados como se describe en otra parte (Wester I., y otros, "Stanol Composition and the use thereof", patente núm. WO 98/06405). Las formas reducidas de los

esteroles mencionados anteriormente son las más preferidas, ya que ellas, además, disminuyen las LDL-colesterol y su absorción es de cinco a diez veces menor que la de sus contrapartes no reducidas (Ostlund RE y otros, Am. J. of Physiol, 282: E 911-E916, 2002; Spilburg C y otros, J Am Diet Assoc JO3: 577-581, 2003).

5 Pueden usarse un número de criterios para determinar los candidatos apropiados para este sistema de formulación, que incluyen pero no se limitan a los siguientes: fármacos o compuestos orgánicos que se conocen por dispersarse pobremente en el agua, lo que lleva a largos tiempos de disolución o; fármacos o compuestos orgánicos que se conocen por producir una respuesta biológica variable de dosis a dosis o; fármacos que son aceites que son difíciles de entregar en un sistema de entrega de tableta o cápsula convencional o; fármacos o compuestos orgánicos que se ha
10 mostrado que son solubles preferentemente en solvente hidrofóbico como se evidencia por su coeficiente de partición en el sistema octanol agua o; fármacos que se absorben preferentemente cuando se consumen con una comida con grasa o; fármacos que solamente pueden entregarse intravenosamente o por inyección Adicionalmente a estos componentes, pueden adicionarse otros ingredientes que proporcionan propiedades beneficiosas al producto final, tales como la vitamina E para mantener la estabilidad de las especies activas.

15 Los inhibidores de la proteína de eflujo del intestino delgado o del citocromo P450 incluyen, pero sin limitarse a, verapamilo, ciclosporina A, ciclosporina D, eritromicina, quinina, flufenazina, reserpina, progesterona, tamoxifeno, mitotano, anamicina, biricodar, elacridar, tariquidar y zosuquidar.

20 Para aquellos fármacos que son compatibles con solventes orgánicos, todos los componentes de la formulación se disuelven en un solvente orgánico no polar adecuado, tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, pentano, hexano, heptano o dióxido de carbono supercrítico. La elección del solvente la dicta la solubilidad de los componentes y la estabilidad del fármaco a la temperatura del solvente. Los solventes preferidos son no clorinados y para los compuestos estables al calor, el heptano es el solvente más preferido debido a su alto punto de ebullición, que aumenta
25 la solubilidad total de todos los componentes.

La fracción de peso de cada componente en la mezcla final de cuatro componentes depende de la naturaleza del compuesto(s) hidrofóbico, la naturaleza del anfifilo emulsificador usado para preparar la mezcla y el uso deseado del producto final- tableta, cápsula, producto alimenticio o bebida. Independientemente del método, el objetivo es producir
30 una mezcla emulsificada de fármaco, inhibidor de proteína de eflujo, esteroides y anfifilo de forma que la cantidad de anfifilo en el sistema se minimiza en relación a los otros componentes. Para lograr este fin para el método I, en la mezcla total que contiene los cuatro componentes, la fracción de peso de cada componente se da en la tabla más abajo.

35

FRACCIÓN POR PESO DE CADA COMPONENTE EN LA MEZCLA FINAL		
Componente	Intervalo amplio	Intervalo preferido
Anfifilo (emulsificador)	0.075 - 0.95	0.20-0.80
40 Esterol (%)	0.02 - 0.75	0.10-0.60
Cant. eficaz del activo del fármaco	0.02 - 0.50	0.10-0.40
Inhibidor de eflujo intestinal	0.012-0.50	0.10-0.40

45 Los intervalos descritos en la tabla anterior además se aplican para el Método II. Sin embargo, para este método el fármaco activo y el inhibidor de la proteína de eflujo se preparan separadamente, pero cuando se combinan en la misma cápsula o en cápsulas separadas, los intervalos anteriores aún se aplican. Es importante que, en todos los métodos, debe estar presente suficiente anfifilo para permitir la dispersabilidad.

50 Después de que se disuelven todos los componentes en la relación deseada en el solvente apropiado, el líquido se elimina a temperatura elevada para mantener la solubilidad y la estabilidad de todos los componentes. El solvente residual puede eliminarse por bombeo bajo vacío. Alternativamente, el solvente puede eliminarse por atomización como se describe en las patentes de los Estados Unidos 4,508,703 y 4,621,023. El sólido después se adiciona al agua a una
55 temperatura que es menor que la temperatura de descomposición de uno de los componentes o el punto de ebullición del agua, la que sea más baja. La mezcla se mezcla vigorosamente en un mezclador adecuado para formar una solución lechosa, que después se homogeniza, preferentemente con un sonicador, homogenizador para lácteos Gaulin o un microfluidizador. El agua se elimina después por secado por aerosol, liofilización u otro método de secado adecuado. Antes de secar, es útil pero no necesario, adicionar maltrina, almidón, dióxido de silicio, silicato de calcio o croscarmelosa de sodio para producir un polvo fluido que tiene propiedades más deseables para rellenar cápsulas, compresión en tabletas o adicionar a ciertos alimentos medicinales. La adición de antiácidos adecuados, tales como carbonato de calcio o lo similar, al polvo a un por ciento del peso de 0.5 a 10.0 estabiliza y/o activa los componentes en la mezcla para producir un producto superior. Para algunas mezclas, la granulación ya sea húmeda o sólida produce un sólido superior con una mayor densidad aparente. La mezcla liposomal seca descrita anteriormente es el punto de partida para una variedad de sistemas de entrega flexibles descritos más abajo. A partir de que los componentes
60 fundamentales del sistema de formulación en polvo son compuestos que son un resultado integral del proceso digestivo,

ellos son compatibles con sistemas de entrega de alimentos que pueden diseñarse especialmente para niños y ancianos. La mezcla de fármaco/esterol de planta/lecitina en polvo descrita anteriormente puede dispersarse fácilmente en leche u otras bebidas para la entrega conveniente a neonatos e infantes. Además, la ausencia de actividad lipolítica pancreática y la baja concentración de sales biliares no son impedimentos para la absorción del fármaco ya que el fármaco se empaqueta en un sistema que contiene componentes que son productos finales del proceso digestivo. Esto es de especial importancia para neonatos y adultos con insuficiencia pancreática, tales como pacientes con fibrosis quística. En resumen, el sistema de formulación propuesto proporciona una transición perfecta de neonatos - polvo disperso en leche - a niños - polvo comprimido en una tableta masticable - a adultos - polvo comprimido en una tableta o cápsulas convencionales.

Los detalles precisos de la técnica de elaboración de las tabletas no son parte de esta invención, y a partir de que se conocen bien no es necesario describirlos en la presente descripción en detalles.

Sin conocer precisamente por qué, y sin desear estar atados por ninguna teoría de operabilidad, el hecho es que para fármacos solubles difíciles esta composición y combinación de etapas logró una mayor absorción y más baja variabilidad de absorción.

En los ejemplos a seguir, la novedad y utilidad del método se mostrarán en un sistema de entrega sólido. La mejora en la captación se mostrará por la comparación del sistema de formulación con aquel disponible en el fármaco no formulado disponible comercialmente correspondiente. Para estos fines, se realizaron estudios farmacológicos en cinco perros beagle hembras, naïve, con cada fármaco dosificado en un sistema de formulación por medio del uso de un diseño cruzado, con un período de aclaramiento de una semana entre dosis. Todo el trabajo con animales se realizó siguiendo los procedimientos para el cuidado y alojamiento animal de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, National Academic Press, 1996). A continuación de una ayuna de 16 horas, los animales se alimentaron con una pequeña cantidad (aproximadamente 1/4 lata) de Hill's Science Diet A/D y treinta minutos más tarde cada animal se dosificó oralmente con una de las formulaciones del artículo de prueba apropiado. Se extrajeron muestras de sangre 0.5, 1.0, 1.5, 3.0, 4.5, 8.0, y 24 horas después de la dosificación.

30 Ejemplo 1

Se usó además un método de formulación sólida para determinar el efecto del sistema de formulación en presencia o ausencia de ciclosporina A (inhibidor de P-gp).

35 Preparación sólida - Paclitaxel. Paclitaxel sólido (300 mg), esteroides de soja (300 mg) y lisolecitina (900 mg) se añadieron a un tubo de cristal de 30 mL y se añadió cloroformo (3.0 mL). Después de que se disolvieron los sólidos con calor suave en un baño de agua a 60°C, el solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. La masa se bombeó bajo vacío para eliminar el solvente residual. La adición de agua (15 mL) suavizó la masa sólida y la mezcla después se sonicó en un baño de hielo durante dos minutos a una potencia del 40%, seguido por una sonicación de dos minutos a una potencia del 50% y después una sonicación de dos minutos a una potencia del 60%. La solución lechosa después se transfirió a un recipiente de liofilización y se añadieron croscarmelosa y silicio ahumado seguido por un período de sonicación adicional de dos minutos a una potencia del 60% para dispersar los sólidos. La solución lechosa después se congeló en concha en un baño seco de acetona helada y se liofilizó. El Paclitaxel formulado liofilizado (110 mg de Paclitaxel) se granuló seco con carbonato de calcio, Maltrin® y dióxido de silicio. Hubo una disminución apreciable en la densidad aparente y el polvo fluido se empacó en una cápsula "000". Este proceso de granulación se repitió cinco veces para cinco cápsulas separadas.

Preparaciones sólidas - Paclitaxel formulado+ Ciclosporina A. Ciclosporina A sólida (500 mg), esteroides de soja (500 mg) y lecitina (1000 mg) se añadieron a cada uno de los dos tubos de cristal de 30 mL y se añadió cloroformo (3.0 ml). Se preparó una mezcla liofilizada de los componentes como se describió anteriormente para el Paclitaxel sólido. Para aumentar la densidad aparente de la mezcla de Ciclosporina, el polvo se granuló húmedo con carbonato de calcio por atomización con 10% polivinilpirrolidona disuelta en 91% isopropanol. La mezcla se dejó secar al aire durante 48 horas y el sólido amarillo pálido se recogió y se pasó a través de un tamiz #10. Los gránulos más grandes se maceraron en un molinillo de café y el sólido se retamizó. Las cápsulas se llenaron en dos etapas. Primero, los gránulos de ciclosporina se pesaron en una cápsula "000" y se les dejó estar en una posición vertical sin instalar la tapa. Segundo, el Paclitaxel seco granulado se añadió después, y la cabeza de la cápsula se instaló firmemente.

60 Experimento Control - Paclitaxel sólido no formulado. Carbonato de calcio (50 mg), Maltrin® (75 mg) y dióxido de silicio (3 mg) se pesaron y añadieron a una cápsula de gelatina "000". En un pesaje separado, el Paclitaxel (20 mg) se pesó y añadió a los otros ingredientes en la cápsula. La tapa de la cápsula se instaló en la pieza inferior y los contenidos se agitaron vigorosamente para mezclar los sólidos.

65 Experimento de absorción con formulaciones sólidas. Después de dosificar cada formulación, todas las muestras de sangre se procesaron y analizaron como se describió para las formulaciones líquidas. Como se muestra en la Figura 2, hay un aumento marcado en la absorción de Paclitaxel para las dos formulaciones sólidas cuando se comparan con la del Paclitaxel no formulado. Para cuantificar los cambios en la absorción, se calculó el área bajo la curva (AUC_{0-∞}) para

5 cada sistema de formulación y los resultados se muestran en la Tabla más abajo. En comparación con el Paclitaxel no formulado, hubo un aumento estadísticamente significativo de 3.5 veces ($p = 0.02$) en la absorción del sistema de formulación solo, y un aumento de 26 veces ($p = 0.008$) cuando se comparó a la combinación Paclitaxel formulado Ciclosporina A.

10

EFECTO DE LA FORMULACIÓN SÓLIDA EN LA CAPTACIÓN DEL PACLITAXEL	
Formulación	AUC _{0→∞} (ng/mLh ⁻¹)
(A)Paclitaxel no formulado	28.9 ± 7.1
(B)Paclitaxel formulado	101.2 ± 23.4
(C)Paclitaxel formulado más Ciclosporina A	752.1 ± 134.5
A vs B, $p = 0.02$, A vs C, $p = 0.005$; B vs C, $p = 0.008$	

15

20 El experimento indica que la absorción mejorada del paclitaxel ocurre cuando el xenobiótico se formula en una combinación esterol emulsificador, que se diseña para aumentar su dispersabilidad en el lumen del intestino delgado. Aunque esto produce un aumento impresionante de 3.5 - 4.0 veces en la absorción cuando se compara con la del sólido no formulado, el transportador de eflujo del intestino delgado expulsa gran parte del fármaco absorbido. La adición de un inhibidor de la proteína de transporte (Ciclosporina A), formulado en el mismo sistema usado para el Paclitaxel, aumenta la absorción 25-40 veces en relación a la del sólido no formulado, lo que demuestra que la absorción óptima ocurre cuando se inhibe el exportador y cuando los componentes hidrofóbicos están en una formulación dispersable. Para mi conocimiento, esta es la primera demostración de que el Paclitaxel puede absorberse eficazmente como un sólido.

25 Los ejemplos descritos anteriormente son ilustrativos de la invención, que es por supuesto más amplia que los ejemplos específicos. El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones anexas.

30

Reivindicaciones

1. Una composición para la entrega oral de un xenobiótico seleccionado del grupo que consiste de Taxanos, Camptotecinas, Antrociclinas, Alcaloides de Vinca y Epipodofilotoxinas, dicha composición comprende:
 - a) de un polvo secado por aerosol o liofilizado del xenobiótico;
 - lecitina; y
 - un esteroil derivado de planta; y
 - b) polvo secado por aerosol o liofilizado de una cantidad eficaz de un inhibidor de proteínas de eflujo del intestino delgado;
 - lecitina; y
 - un esteroil derivado de planta,
 en donde dichos componentes a) y b) se preparan separadamente, se mezclan secos, y se empacan en una sola cápsula o una sola tableta.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el xenobiótico es un Taxano.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde el xenobiótico es paclitaxel.
4. La composición de la reivindicación 1 en donde el esteroil derivado de planta se deriva de una fuente de aceite vegetal o talloil.
5. La composición de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de las proteínas de eflujo del intestino delgado es ciclosporina A.
6. La composición de la reivindicación 1 en donde la lecitina es desde 7.5 % en peso hasta 95 % en peso de la composición; el esteroil derivado de planta es desde 2 % en peso hasta 75 % en peso de la composición; el xenobiótico es desde 2 % hasta 50 % en peso de la composición; y, el inhibidor de eflujo del intestino delgado es desde 2 % hasta 50 % en peso de la composición total.
7. La composición de la reivindicación 6 en donde la lecitina es desde 20 % en peso hasta 80 % en peso de la composición; el esteroil derivado de planta es desde 10 % en peso hasta 60 % en peso de la composición; el xenobiótico es desde 10 % hasta 40 % en peso de la composición; y el inhibidor de eflujo del intestino delgado es desde 10 % hasta 40 % en peso de la composición total.
8. La composición de la reivindicación 1 en donde el inhibidor de eflujo del intestino delgado se selecciona del grupo que consiste de verapamilo, ciclosporina A, ciclosporina D, eritromicina, quinina, flufenazina, reserpina, progesterona, tamoxifeno, mitotano, anamicina, biricodar, elacridar, tariquidar y zosuquidar.
9. Un método de preparar una composición de entrega oral de un xenobiótico en forma de una tableta o cápsula, en donde el xenobiótico se selecciona del grupo que consiste de Taxanos, Camptotecinas, Antrociclinas, Alcaloides de Vinca y Epipodofilotoxinas, dicho método comprende las etapas:
 - a) mezclar juntos lo siguiente:
 - el xenobiótico;
 - lecitina;
 - un esteroil derivado de planta; y
 - un solvente no polar en su punto de ebullición; y
 eliminar el solvente a temperatura elevada para mantener la solubilidad de todos los componentes para dejar un residuo sólido de los componentes mezclados; romper el sólido en piezas pequeñas y dispersarlas en agua a una temperatura menor que la temperatura de descomposición de cualquiera de los componentes mezclados o el punto de ebullición del agua, la que sea más baja, para rendir una solución lechosa; homogenizar la solución lechosa por medio del uso de un homogenizador que opera a la máxima presión; secar por aerosol o liofilizar la solución lechosa para producir un sólido;
 - b) mezclar juntos lo siguiente:
 - una cantidad eficaz de un inhibidor de las proteínas de eflujo del intestino delgado;
 - lecitina;
 - un esteroil derivado de planta; y
 - un solvente no polar a su punto de ebullición; y
 eliminar el solvente a temperatura elevada para mantener la solubilidad de todos los componentes para dejar un residuo sólido de los componentes mezclados; romper el sólido en piezas pequeñas y dispersarlas en agua a una temperatura menor que la temperatura de descomposición de cualquiera de los componentes mezclados o el punto de ebullición del agua, la que sea más baja, para rendir una solución lechosa; homogenizar la solución lechosa por medio del uso de un homogenizador que opera a la máxima presión; secar por aerosol o liofilizar la solución lechosa para producir un sólido; y mezclar en seco los componentes a) y b) para entregar en una sola cápsula o una sola tableta.

10. El método de la reivindicación 9 en donde el solvente orgánico no polar se selecciona del grupo que consiste de acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, dióxido de carbono super crítico y heptano.
- 5 11. El método de la reivindicación 9 en donde el inhibidor de eflujo del intestino delgado se selecciona del grupo que consiste de verapamilo, ciclosporina A, ciclosporina D, eritromicina, quinina, flufenazina, reserpina, progesterona, tamoxifeno, mitotano, anamicina, biricodar, elacridar, tariquidar y zosuquidar.

Figura 1

Formulaciones sólidas de paclitaxel

