

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 469**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2009 PCT/EP2009/056878**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09147212**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2009 E 09757593 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2299987**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica en cápsula que comprende una formulación en suspensión de un derivado de indolinona**

30 Prioridad:

06.06.2008 EP 08157748

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

25.05.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MESSERSCHMID, ROMAN;
BINDER, RUDOLF;
BOCK, THOMAS y
BROX, WERNER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 669 469 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

Forma de dosificación farmacéutica en cápsula que comprende una formulación en suspensión de un derivado de indolinona

5 La presente invención se refiere a una formulación en suspensión que contiene la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato y a una forma de dosificación farmacéutica en cápsula que contiene dicha formulación en suspensión. También se divulga un procedimiento para preparar dicha formulación en suspensión y un procedimiento para preparar dicha cápsula que comprende dicha formulación en suspensión así como el material de embalaje para la cápsula terminada.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Algunas sustancias farmacológicamente activas pueden tener propiedades biofarmacéuticas y/o fisicoquímicas que las hace difíciles de formular en formas de administración comunes. Tales sustancias pueden ser administradas convenientemente en forma líquida o en un sistema portador lipófilo o hidrófilo, ya sea como una solución o una suspensión, ya sea mezclado con un excipiente portador solo o mezclado con un medio portador complejo fabricado con varios componentes. La encapsulación de tales formulaciones líquidas en cápsulas de gelatina blanda ofrece potencialmente un medio muy conveniente para administrar tales sustancias farmacológicamente activas.

Soluciones

20 Para formular un sistema basado en una solución el vehículo tiene que disolver la sustancia activa. La absorción gastrointestinal (GI) mejorada de fármacos débilmente absorbibles puede lograrse aumentando la velocidad de disolución del fármaco en presencia de ácidos biliares. En el tracto gastrointestinal, las sales biliares se comportan como detergentes biológicos que, cuando se mezclan con fosfolípidos, forman una mezcla de micelas termodinámicamente estables. En muchos casos la elección de la formulación estará limitada por la capacidad del disolvente, y en otros el fármaco no será suficientemente soluble cualquiera que sea la formulación de lípidos.

25 El medio portador debe ser diseñado para formar espontáneamente una emulsión o microemulsión en el estómago y así facilitar la absorción de la sustancia farmacológicamente activa. Estos sistemas son comúnmente conocidos como sistemas de administración de fármaco auto (micro)-emulsionantes (SEDDS o SMEDDS). Tienen que ser correctamente preparados e incluso ligeras variaciones en la composición no pueden ser toleradas sin alterar irreversiblemente el sistema, y destruir sus propiedades benéficas. Por ejemplo, la sustancia activa puede precipitar como consecuencia de un cambio en las propiedades de solubilidad de la formulación en cápsula. Este proceso de precipitación puede ser irreversible y llevar a una dosificación baja del paciente. Las propiedades emulsionantes de la formulación en cápsula puede cambiar también, y, después de la administración, no se puede formar una emulsión en el estómago. Como consecuencia, la sustancia farmacológicamente activa puede no ser absorbida correctamente o reproduciblemente.

30 Suspensiones

35 Como las suspensiones representan sistemas multifase termodinámicamente inestables, se tienen que tener en cuenta varias características durante el desarrollo de estos sistemas. La estabilidad física de la formulación en suspensión debe ser asegurada desde la perspectiva del crecimiento de partícula al igual que desde la perspectiva de la recristalización en una forma polimórfica potencial que puede tener una solubilidad diferente o desde la perspectiva de la sedimentación asociada al apelmazamiento del sedimento. Estos factores pueden influir en la liberación de la sustancia activa de la forma de dosificación y además alterar la extensión de la exposición del paciente durante la vida media del producto. Además la no solubilidad de la sustancia activa en un excipiente portador simple o en el sistema portador sería el requisito previo para un sistema físicamente estable.

Sistemas portadores lipófilos

45 Los excipientes lipófilos se emplean comúnmente como sistemas barrera de humedad para proteger sustancias químicamente inestables. Para este propósito, se deben aplicar diferentes tipos de grasas o ceras sobre formas de dosificación sólidas o sobre sus intermedios de fabricación para prevenir la migración del vapor de agua u oxígeno ambiental y mejorar la estabilidad química de la sustancia activa. Las inclusiones del fármaco reblandecido en caliente en aglutinantes lipófilos pueden prevenir también el contacto con la humedad. Puesto que los sistemas hidrófobos sólidos se disgregan mal, la liberación del fármaco en estos sistemas se retrasa, a diferencia de la liberación del fármaco en formulaciones lipídicas líquidas de baja viscosidad. Esta liberación del fármaco retardada se refleja en los perfiles de plasma específicos de la sustancia activa de un sistema de administración de fármaco modificado (Ritschel W. et al., Die Tablette, 2002, 2ª ed., ECV, Aulendorf, p. 267f). Además, la viscosidad de sistemas líquidos es un parámetro crucial y debe ser cuidadosamente ajustado para asegurar la adecuada liberación del fármaco.

55 En la práctica las formulaciones lipófilas o 'lipídicas' son un grupo diverso de formulaciones que tienen un amplio intervalo de propiedades. Esto resulta de la mezcla de hasta cinco clases de excipientes, que van desde los aceites

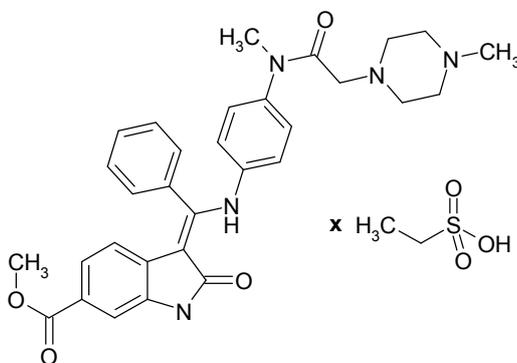
triglicéridos puros, hasta los glicéridos mezclados, tensioactivos lipófilos, tensioactivos hidrófilos y codisolventes solubles en agua.

Evaluación de la calidad

- 5 El resultado de una formulación puede evaluarse midiendo su biodisponibilidad relativa, es decir comparando su biodisponibilidad con la biodisponibilidad de una solución acuosa de la sustancia activa. Si los sistemas muestran una biodisponibilidad equiparable, no con respecto a la proporción de disolución sino con respecto a la permeabilidad del fármaco, la metabolización pre-sistémica o sistémica de la sustancia activa determinará la exposición sistémica. Por ello, las suspensiones (lipídicas) pueden mostrar también una exposición satisfactoria del paciente debido a la solubilidad adecuada de las sustancia activa en condiciones fisiológicas.
- 10 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato es una sustancia innovadora que tiene propiedades farmacológicas valorables, especialmente para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, o enfermedades fibróticas.

La estructura química de esta sustancia está representada debajo como Fórmula (I).

15 Fórmula (I)



- 20 Esta sustancia está descrita como base en el documento WO 01/27081, en forma de sal de monoetanosulfonato en el documento WO 2004/013099, para su uso en el tratamiento de enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico en el documento WO 2004/017948, para su uso en el tratamiento de enfermedades oncológicas en el documento WO 2004/096224, para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas en el documento WO 2006/067165, y como otras formas de sales en el documento WO 2007/141283.

25 El propósito de la presente invención es obtener para la sustancia fármaco anterior una forma de dosificación farmacéutica oral que cumple unos requisitos adecuados de estabilidad química y biodisponibilidad para el intervalo de dosificación deseado a la medida del tratamiento, y un material de embalaje adecuado para el producto. Tal forma de dosificación farmacéutica específica no es conocida en la técnica anterior para esta sustancia farmacológica.

30 El documento WO 2007/054551 describe en un contexto general que las composiciones farmacéuticas adecuadas para dos agentes terapéuticos diferentes 1 y 2, el último comprende 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato entre muchas otras opciones, pueden estar en forma de una suspensión acuosa o de emulsiones de aceite agua que pueden comprender, entre otros, lecitina, sin especificar el contenido de este componente y sin proporcionar información con respecto a las propiedades de disolución.

Sumario de la invención

35 Un primer objeto de la presente invención es una formulación de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende un vehículo, un agente espesante y opcionalmente un lípido viscoso una suspensión lípida viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en 1 a 90% en peso de triglicéridos de cadena media, 1 a 30% en peso de grasa dura y 0,1 a 10% en peso de lecitina.

Otro objeto de la presente invención es un cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una formulación en la cápsula, caracterizada porque la formulación en cápsula comprende la formulación anterior.

Otro objeto de la presente invención es la cápsula anterior, caracterizada porque la cápsula es una cápsula de

gelatina blanda.

Otro objeto de la presente invención es la cápsula anterior, caracterizada porque la envoltura de la cápsula comprende glicerol como agente plastificante.

5 Otro objeto de la presente invención es una cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una formulación en la cápsula, caracterizada porque la formulación de la cápsula comprende la anterior formulación y esta cápsula es una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pullulan, opcionalmente con un sello o banda.

Otro objeto de la presente invención es la formulación definida aquí anteriormente o la cápsula definida aquí anteriormente para uso como medicamento.

10 Otro objeto de la presente invención es la formulación definida aquí anteriormente o la cápsula definida aquí anteriormente para uso como composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa.

Otro objeto de la presente invención es la formulación definida aquí anteriormente o la cápsula definida aquí anteriormente para el tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas.

15 También se describe aquí el uso de la formulación definida aquí anteriormente o la cápsula definida aquí anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas.

20 Las formulaciones de la invención son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas, en donde, para dicho tratamiento, se administra oralmente una cantidad eficaz de la formulación definida aquí anteriormente o la cápsula definida aquí anteriormente a un paciente una vez o varias veces al día.

25 La formulación definida aquí anteriormente o la cápsula definida aquí anteriormente se pueden usar en un intervalo de dosificación de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 mg a 4 mg de sustancia activa/kg peso corporal. También se dan a conocer un recipiente de vidrio o un recipiente de plástico flexible / duro, una bolsa de aluminio o una bolsa de polímero doble, una ampolla de plástico (por ejemplo, PVC, PVDC o Aclar®), opcionalmente con un sobreembalaje de una bolsa de aluminio o una ampolla de aluminio. que son adecuados para el envasado de cápsulas y que contienen una o más de las cápsulas definidas anteriormente.

Leyenda de las Figuras

Figura 1 - Ganancia de masa por absorción de humedad (Dm en %) bajo diferentes condiciones de humedad relativa (r.H. en %) para una cápsula de gelatina blanda (A) y para una formulación en suspensión lipídica (B).

35 Figura 2 - Efecto de la cantidad de lecitina empleada sobre el comportamiento de la disolución *in-vitro* (en % de disolución) en el tiempo (en minutos) de cápsulas de gelatina blanda: (A) 30% de cantidad preferida de lecitina, (B) 75% de cantidad preferida de lecitina, (C) 90% de cantidad preferida de lecitina, (D) de cantidad preferida de lecitina (igual a 100%), (E) 200% de cantidad preferida de lecitina, (F) 0% de lecitina.

40 Figura 3 - Efecto del intervalo de fusión de la grasa dura sobre el comportamiento de la disolución *in-vitro* (en % de disolución) en el tiempo (en minutos) de cápsulas de gelatina blanda: (A) intervalo de fusión a 33°C - 40°C, (B) intervalo de fusión a 40°C - 44 °C.

Figura 4 - Comparación de la biodisponibilidad absoluta (BA en %) ensayada en rata durante 24 horas para la disolución acuosa (S) versus diferentes sistemas de transporte (P1, P2 y P3) de la sustancia activa - Las barras de error indican las desviaciones estándar.

Descripción detallada de la invención

45 Se ha encontrado, sorprendentemente, que una cápsula de gelatina blanda que incluye una formulación líquida que comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina, como se especifica aquí más adelante, cumple los requisitos adecuados de biodisponibilidad para el intervalo de dosificación deseada para el tratamiento con la sustancia fármaco 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato. Esta formulación líquida consiste en una suspensión lipídica de la sustancia activa.

50 Una ventaja de tal cápsula de gelatina blanda que contiene una suspensión lipídica es que el agua atrapada en la formulación es muy poco probable. La forma de dosificación se divide en tres compartimentos diferentes,

denominados (a) una envoltura de la cápsula hidrófila y (b) el sistema de transporte hidrófobo en el que se suspende (c) el polvo ligeramente higroscópico de sustancia activa. Debido a la humedad ambiental el contenido de agua puede variar en estos diferentes compartimentos. Migrará por difusión hasta que se alcanza un estado en equilibrio. El contenido de agua puede afectar a diferentes propiedades del producto fármaco, tal como la estabilidad química de la sustancia activa (predominantemente vía hidrólisis) o la elasticidad de la envoltura de la cápsula. El agua atrapada en el presente sistema está primeramente en la envoltura de la cápsula. Esto se puede mostrar mediante experimentos de absorción de vapor de agua (mostrados en la Figura 1) al igual que la correlación de la ganancia de masa con el reblandecimiento de la cápsula. El agua atrapada no debe afectar posteriormente a la estabilidad química de la sustancia fármaco. Esto se confirma mediante los estudios de estabilidad forzada de, por ejemplo, 1 mes a 70°C, y mediante los resultados del estudio de estabilidad a largo plazo (3 años) y acelerada (6 meses) para los sistemas de acuerdo con presente invención.

Además, los estudios han mostrado que no hay incremento de masa o problema de adherencia para las cápsulas de acuerdo con la presente invención cuando se almacena en materiales de embalaje ajustados. Por ello, el embalaje recomendado para tales cápsulas es, por ejemplo, ampollas alu/alu y botes HDPE.

Generalmente, las cápsulas de gelatina blanda tienen una envoltura de cápsula fabricada con gelatina, uno o más agentes plastificantes, en particular glicerol, opcionalmente otros materiales auxiliares, tal como tintes, pigmentos colorantes, agentes perfumantes, azúcar, oligosacáridos o polisacáridos, y una formulación en cápsula (o relleno de cápsula) que contiene un disolvente, adyuvantes o una o más sustancias farmacológicamente activas. El término gelatina tal y como se usa en este texto incluye no solamente gelatina no modificada como en la Farmacopea Europea si no también gelatina modificada, tal como por ejemplo gelatina succinada.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en un vehículo lipídico, un agente espesante y un agente deslizante/solubilizante, como se especifica aquí más adelante y en las reivindicaciones.

La cantidad de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato está comprendida dentro del intervalo de 1 a 90 % en peso de la formulación en suspensión lipídica, preferentemente entre 10 y 50 %.

Para evitar problemas relacionados con la estabilidad física mencionados anteriormente, como recristalización o crecimiento de partículas, la sustancia activa debe ser o completamente insoluble o disolverse en el vehículo. Los vehículos o componentes portadores adecuados para la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato triglicéridos de cadena media, o mezclas de los mismos.

Los problemas de estabilidad tales como la degradación hidrolítica de la sustancia activa también pueden ser causados por componentes del vehículo hidrófilo. Por lo tanto, los sistemas portadores basados en polietilenglicoles hidrófilos mostrarán generalmente una estabilidad inferior a la de vehículos más hidrófobos tales como vehículos lipídicos.

De acuerdo con la presente invención, el vehículo lipídico es triglicéridos de cadena media. Está comprendido en el intervalo de 1 a 90 % en peso de formulación en suspensión lipídica, preferentemente entre 10 y 70 %. Los triglicéridos de cadena media pueden ser los productos comerciales Miglyol 812[®], Miglyol 810[®], Miglyol 818[®], Miglyol 829[®] o Miglyol 840[®].

Un agente espesante ajusta la viscosidad de la suspensión. Estabiliza el sistema de la suspensión, asegura un procesamiento óptimo y garantiza una calidad de la cápsula adecuada, especialmente en lo que se refiere a la uniformidad del contenido o el comportamiento de la disolución. Los agentes espesantes adecuados para uso en la presente invención son grasas duras comprendidas preferentemente en el intervalo de 1 a 30 % en peso de la formulación en suspensión, más preferentemente entre 10 y 30 % en peso. Las grasas duras más adecuadas tienen un intervalo de fusión de 30 °C a 44°C, más preferentemente un intervalo de fusión de 33 °C a 40°C. Los productos adecuados comercialmente disponibles son Gelucire[®] 33/01, Witepsol[®] W35 o Softisan[®] 378. La determinación del intervalo de fusión más adecuado para grasas duras puede realizarse como se muestra en la Figura 3, al medir el efecto del intervalo de fusión de la grasa dura sobre el comportamiento de la disolución *in-vitro* en el tiempo.

La lecitina es un excipiente común para sistemas portadores en cápsulas de gelatina blanda. Se usa como un deslizante de la suspensión altamente concentrada durante la encapsulación, previene el bloqueo de conductos y bombas y asegura una uniformidad de la masa alta de la formulación encapsulada. Además la lecitina actúa como tensioactivo, que puede mejorar la distribución de las gotas de formulación durante el ensayo de disolución *in-vitro* al igual que *in-vivo* para la reabsorción del fármaco. Además también puede mejorar el mojado de los vidrios de la sustancia activa. La lecitina adecuada puede ser el producto comercial Topcithin[®].

Se encontró sorprendentemente que la lecitina, hasta un cierto contenido, es útil para mejorar el comportamiento de la disolución de las cápsulas terminadas. Cantidades excedentes no muestran un beneficio adicional durante el ensayo de disolución *in-vitro*, como se muestra en la Figura 2.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad de lecitina está comprendida dentro del intervalo de 0,1 a 10 % en peso de la formulación en suspensión lipídica, lo más preferentemente entre 0,25 y 2,5 %.

5 Los tres sistemas portadores (los tensioactivos hidrófilo P3, lipófilo P1 y lipófilo con formulaciones en suspensión semi-sólidas de tensioactivos P2 descritas anteriormente) se ensayaron para biodisponibilidad en estudios no clínicos y todos se identificaron como opciones adecuadas para una forma de dosificación oral de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

10 Sin embargo, por razones de biodisponibilidad, como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Figura 4, formulaciones en suspensión lipídica (lipofílica) que comprenden una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina son preferidas.

Por consiguiente, la Figura 4 muestra los resultados de una comparación de la biodisponibilidad absoluta (BA en %) ensayada en ratas durante 24 horas para la solución acuosa (S) versus sistemas portadores diferentes (P1, P2 y P3) de la sustancia activa. El experimento se describe en lo que sigue.

15 La tabla descrita a continuación muestra la composición de los sistemas portadores ensayados (formulaciones en suspensión semi-sólidas). P2 y P3 no están de acuerdo con la invención.

Formulación	P1	P2	P3
Ingredientes	[%]*		
Sustancia activa	43,48	42,19	31,75
Triglicéridos, Cadena media	37,83	41,77	--
Grasa dura	18,26	12,66	--
Cremophor RH40	--	2,95	--
Lecitina	0,43	0,42	--
Glicerol 85%	--	--	3,17
Agua purificada	--	--	4,76
Macrogol 600	--	--	58,10
Macrogol 4000	--	--	2,22
* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo			

20 Las suspensiones semi-sólidas se rellenan en cápsulas de gelatina dura (Capsugel, no. Y0303490). Cada cápsula contiene aproximadamente 15 a 20 mg de la formulación. Las cápsulas se aplican a las ratas con un mecanismo especial para alimentación forzada. Para una comparación se aplica una solución acuosa que contiene 0,5 % de Natrosol 250 HX vía alimentación forzada. Para calcular la biodisponibilidad absoluta se dosifica por vía intravenosa un grupo adicional de ratas con el compuesto disuelto en una disolución de glucosa al 5% (disolución acuosa (S)). Se usan 5 ratas machos Han Wistar (raza: CrI:GlxBriHan:WI) por grupo. Los tiempos de toma de muestra de sangre son 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h después de dosis y el plasma se analiza mediante un método validado de HPLC/MS/MS. A partir de las áreas de las curvas de tiempo de nivel en plasma bajo la curva (AUC) se calculan mediante el método trapezoidal lineal. Las AUCs normalizadas con la dosis de la formulación oral se dividen mediante AUCs normalizadas con la dosis de la formulación intravenosa para el cálculo de la biodisponibilidad absoluta. Tal como se puede ver a partir de los resultados del experimento mostrado en la Figura 4, la biodisponibilidad es similar para la solución acuosa (S: 11%) y los diferentes sistemas portadores de la sustancia activa (P1: 14%, P2: 10% y P3: 10%), sin embargo la variación inter-individual (desviación estándar de la biodisponibilidad) es más pequeña para la solución acuosa (S) y el sistema portador (P1) cuando se compara con los sistemas portadores (P2) y (P3) (2,8 y 4,1 versus 7,4 y 7,1), que indica una biodisponibilidad relativa completa para las formulaciones ensayadas (P1, P2 y P3) versus la solución (S) pero una variación más alta en los sistemas portadores (P2) y (P3).

35 La presente invención se refiere además a una forma de dosificación farmacéutica en cápsula que consiste en una envoltura de cápsula y una formulación en cápsula (o relleno de cápsula), caracterizada porque en la formulación de

la cápsula (o relleno de cápsula) comprende la formulación en suspensión lipídica tal como se ha descrito anteriormente de acuerdo con la invención. La forma de dosificación farmacéutica en cápsula puede ser un cápsula de gelatina blanda, una cápsula de gelatina dura, o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pullulan.

- 5 En el caso de una cápsula de gelatina dura, o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pullulan el relleno de la cápsula puede además sellarse o ponerse una banda.

10 En una realización preferida, la cápsula es una cápsula de gelatina blanda que consiste en una envoltura de cápsula que comprende gelatina, uno o más agentes plastificantes y opcionalmente otros materiales auxiliares, y una formulación en cápsula (o relleno de cápsula), caracterizada porque la formulación en cápsula (o relleno de cápsula) comprende la formulación en suspensión lipídica tal como se ha descrito anteriormente.

15 La forma de dosificación farmacéutica en cápsula de acuerdo con la invención, y especialmente las cápsulas de gelatina blanda, pueden almacenarse en recipientes de vidrio adecuados o en recipientes de plástico flexibles/duros, preferentemente basado en materiales no-PVC, o en ampollas de plástico (p.ej. PVC, PVDC o Aclar[®]) opcionalmente con un sobre-embalaje de aluminio (bolsa de aluminio), o en ampollas de aluminio que consisten en p.ej. una hoja de aluminio en el fondo de PA/Al/PVC y una hoja tapa de aluminio, proveyendo la última la mayor protección al agua. Además, los recipientes pueden ser diseñados de manera a proveer una protección particular para la forma de dosificación farmacéutica en cápsula de acuerdo con la invención, y especialmente las cápsulas de gelatina blanda, p.ej. para protegerlas de la luz, oxígeno o agua. Los recipientes de plástico flexibles pueden contener una protección adicional, p.ej. en forma de un embalaje de aluminio adicional.

20 La forma de dosificación farmacéutica en cápsula de acuerdo con la invención puede prepararse mediante métodos convencionales para producir cápsulas conocidos en la bibliografía. La cápsula de gelatina blanda de acuerdo con la invención puede prepararse mediante métodos convencionales para producir cápsulas de gelatina blanda conocidos en la bibliografía, tal como por ejemplo el "procedimiento recortador rotativo", descrito por ejemplo en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 y siguientes o en Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2^a Edición, páginas 404-419, 1976, y otros procedimientos, tal como aquellos descritos por ejemplo en Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, No. 8-9, pp. 1133-44, 1986. La formulación en suspensión lipídica puede prepararse mediante métodos convencionales para producir formulaciones conocidos en la bibliografía, es decir al mezclar los ingredientes a una temperatura predeterminada en un orden predeterminado con el fin de obtener una suspensión homogénea.

Alternativamente, la formulación en suspensión lipídica puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

35 Las formulaciones en suspensión lipídica de la sustancia activa y las cápsulas terminadas de gelatina blanda que las contienen, de acuerdo con la invención, así como los materiales de embalaje para el embalaje de cápsulas terminadas de gelatina blanda están ilustrados en los Ejemplos y Figuras que siguen. Los ejemplos sirven puramente como una ilustración y no pueden ser interpretados con capacidad limitante.

40 **Ejemplos de sistemas portadores (formulaciones), cápsulas de gelatina blanda, materiales de embalaje, y un procedimiento de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa**

La sustancia activa en todos los ejemplos es 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

Ejemplo 1

Sistema portador basado en lípidos

Formulación	A	B	C
Ingredientes	[%]*		
Sustancia activa	43,48	43,48	43,48
Triglicéridos, Cadena media	28,70	37,83	38,045
Grasa dura	27,39	18,26	18,26
Lecitina	0,43	0,43	0,215
* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo			

Ejemplo de referencia 2

Sistema portador basado en lípidos con tensioactivo adicional

Ingredientes	[%]*
Sustancia activa	42,19
Triglicéridos, Cadena media	41,77
Grasa dura	12,66
Cremophor RH40	2,95
Lecitina	0,42
* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo	

5 Ejemplo de referencia 3

Sistema portador hidrófilo

Ingredientes	[%]*
Sustancia activa	31,75
Glicerol 85%	3,17
Agua purificada	4,76
Macrogol 600	58,10
Macrogol 4000	2,22
* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo	

Ejemplo 4

Cápsula de gelatina blanda que contiene 50 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	60,20	60,20	60,20
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	40,95	53,70	54,00
Grasa dura	Agente espesante	38,25	25,50	25,50
Lecitina	agente humectante / deslizante	0,60	0,60	0,30
Gelatina	Formador de película	72,25	72,25	72,25
Glicerol 85%	Plastificante	32,24	32,24	32,24
Dióxido de titanio	Colorante	0,20	0,20	0,20

ES 2 669 469 T3

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
óxido de hierro A	Colorante	0,32	0,32	0,32
óxido de hierro B	Colorante	0,32	0,32	0,32
Total Peso de cápsula		245,33	245,33	245,33
*Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre				

Ejemplo 5

Cápsula de gelatina blanda que contiene 100 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	120,40	120,40	120,40
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	81,90	107,40	106,8
Grasa dura	Agente espesante	76,50	51,00	51,00
Lecitina	agente humectante / deslizante	1,20	1,20	1,80
Gelatina	Formador de película	111,58	111,58	111,58
Glicerol 85%	Plastificante	48,79	48,79	48,79
Dióxido de titanio	Colorante	0,36	0,36	0,36
óxido de hierro A	Colorante	0,06	0,06	0,06
óxido de hierro B	Colorante	0,17	0,17	0,17
Total Peso de cápsula		440,96	440,96	440,96
*Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre				

5 Ejemplo 6

Cápsula de gelatina blanda que contiene 125 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	150,50	150,50	150,50
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	102,375	134,25	133,5

ES 2 669 469 T3

Grasa dura	Agente espesante	95,625	63,75	63,75
Lecitina	agente humectante / deslizante	1,50	1,50	2,25
Gelatina	Formador de película	142,82	142,82	142,82
Glicerol 85%	Plastificante	62,45	62,45	62,45
Dióxido de titanio	Colorante	0,47	0,47	0,47
óxido de hierro A	Colorante	0,08	0,08	0,08
óxido de hierro B	Colorante	0,22	0,22	0,22
Total Peso de cápsula		556,04	556,04	556,04

*Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

Ejemplo 7

Cápsula de gelatina blanda que contiene 150 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	180,60	180,60	180,60
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	122,85	161,10	160,20
Grasa dura	Agente espesante	114,75	76,50	76,50
Lecitina	agente humectante / deslizante	1,80	1,80	2,70
Gelatina	Formador de película	142,82	142,82	142,82
Glicerol 85%	Plastificante	62,45	62,45	62,45
Dióxido de titanio	Colorante	0,47	0,47	0,47
óxido de hierro A	Colorante	0,08	0,08	0,08
óxido de hierro B	Colorante	0,22	0,22	0,22
Total Peso de cápsula		626,04	626,04	626,04

*Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

Ejemplo 8

Cápsula de gelatina blanda que contiene 200 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	240,80	240,80	240,80
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	163,30	214,80	216,00
Grasa dura	Agente espesante	153,50	102,00	102,00
Lecitina	agente humectante / deslizante	2,40	2,40	1,20
Gelatina	Formador de película	203,19	203,19	203,19
Glicerol 85%	Plastificante	102,61	102,61	102,61
Dióxido de titanio	Colorante	0,57	0,57	0,57
óxido de hierro A	Colorante	0,90	0,90	0,90
óxido de hierro B	Colorante	0,90	0,90	0,90
Total Peso de cápsula		868,17	868,17	868,17
*Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre				

Ejemplo 9

- 5 Los materiales de embalaje para embalar las cápsulas de gelatina blanda de los ejemplos anteriores 4 a 8 pueden ser recipientes de vidrio, recipientes de plástico flexible/duro o ampollas de PVC/PVDC, opcionalmente en una bolsa de aluminio, o ampollas alu/alu.

Ejemplo 10

- 10 En lo que sigue se describe un procedimiento de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa y un procedimiento para la encapsulación.

- a: Se mezclan previamente grasa dura y partes de triglicéridos de cadena media en una unidad de procesamiento. Subsecuentemente se añaden, lecitina, el resto de los triglicéridos de cadena media y la sustancia activa. La suspensión se mezcla, se homogeneiza, se desgasifica y finalmente se tamiza para producir la formulación (Fillmix).
- 15 b: Los componentes de masa básica de gelatina (glicerol, agua y gelatina) se mezclan y se disuelven a temperatura elevada. Luego, los colores correspondientes se añaden y se mezclan, para producir la Masa de Gelatina Coloreada.
- 20 c: Después de ajustar la máquina de encapsulamiento, Fillmix y la Masa de Gelatina Coloreada se procesan en cápsulas de gelatina blanda usando el procedimiento recortador rotativo. Este procedimiento está descrito p.ej. en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 y siguientes.
- d: El secado inicial se lleva a cabo usando un secador rotatorio. Para la etapa de secado final, las cápsulas se sitúan en bandejas. El secado se lleva cabo a 15 – 26°C y humedad relativa baja.
- e: Después del 100% de inspección visual de las cápsulas para separación de las cápsulas deformadas o perforadas, las cápsulas se ordenan por tamaño.
- 25 f: Finalmente, las cápsulas se imprimen, usando una tecnología de impresión Offset o una tecnología de impresión

de inyección de tinta. Alternativamente, la impresión de la cápsula puede hacerse usando la tecnología de impresión Ribbon, una tecnología en la que las bandas de gelatina se imprimen antes de la etapa de encapsulación c.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende una suspensi3n lip3dica acuosa de la sustancia activa en 1 a 90% en peso de triglic3ridos de cadena media, 1 a 30% en peso de grasa dura y 0,1 a 10% en peso de lecitina.
2. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, que comprende una suspensi3n lip3dica de la sustancia activa en 10 a 70% en peso de triglic3ridos de cadena media, 10 a 30% en peso de grasa dura y 0,25 a 2,5% en peso de lecitina.
- 10 3. C3psula que comprende una envoltura de c3psula y una formulaci3n en la c3psula, caracterizada porque la formulaci3n en c3psula comprende la formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2.
4. C3psula de acuerdo con la reivindicaci3n 3, caracterizada porque la c3psula es una c3psula de gelatina blanda.
5. C3psula de acuerdo con la reivindicaci3n 3, caracterizada porque la envoltura de la c3psula comprende glicerol como agente plastificante.
- 15 6. C3psula de acuerdo con la reivindicaci3n 3, caracterizada porque la c3psula es una c3psula de gelatina dura o una c3psula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una c3psula de pol3mero poli(alcohol vin3lico) o una c3psula de pullulan, opcionalmente con un sello o banda.
7. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2 o c3psula de acuerdo con la reivindicaci3n 3 a 6 para uso como medicamento.
- 20 8. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2 o c3psula de acuerdo con la reivindicaci3n 3 a 6 para uso como composici3n farmac3utica con una actividad antiproliferativa.
9. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2 o c3psula de acuerdo con la reivindicaci3n 3 a 6 para uso en el tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncol3gicas, enfermedades inmunol3gicas o estados patol3gicos que implican un componente inmunol3gico, y enfermedades fibr3ticas.

Figura 1

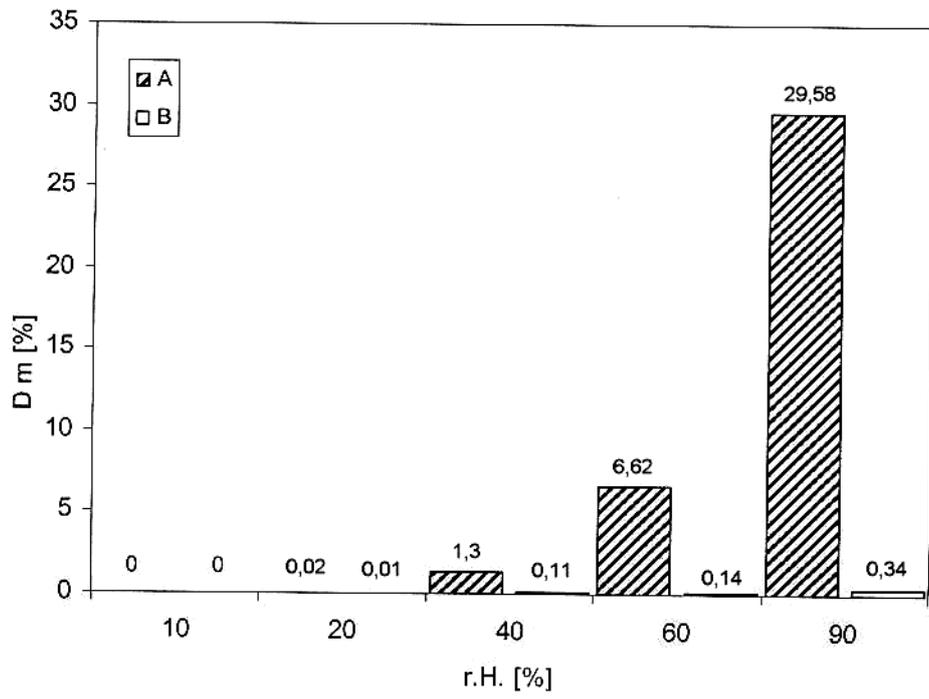


Figura 2

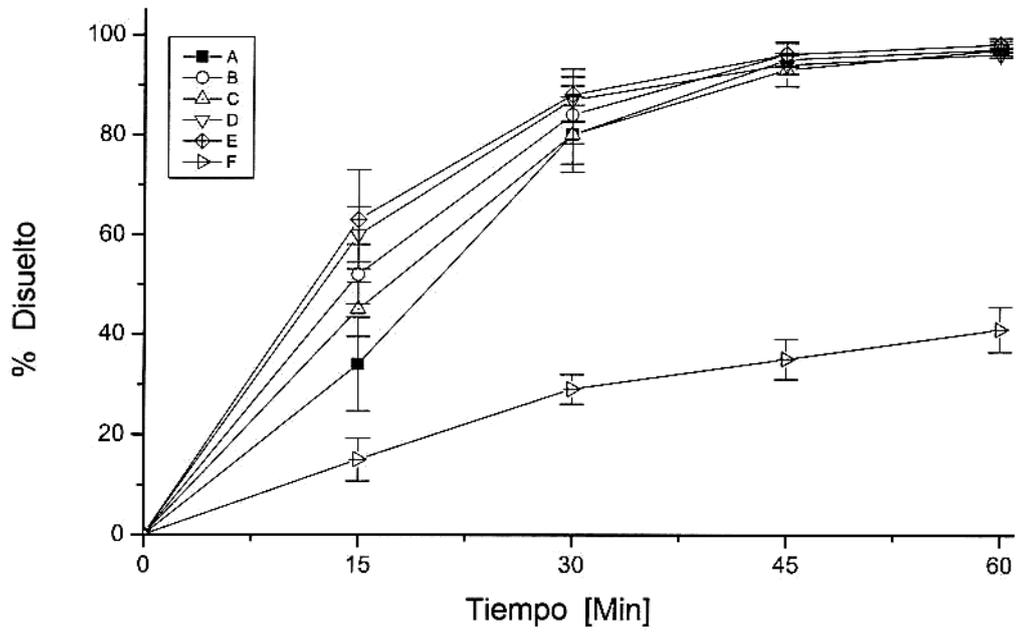


Figura 3

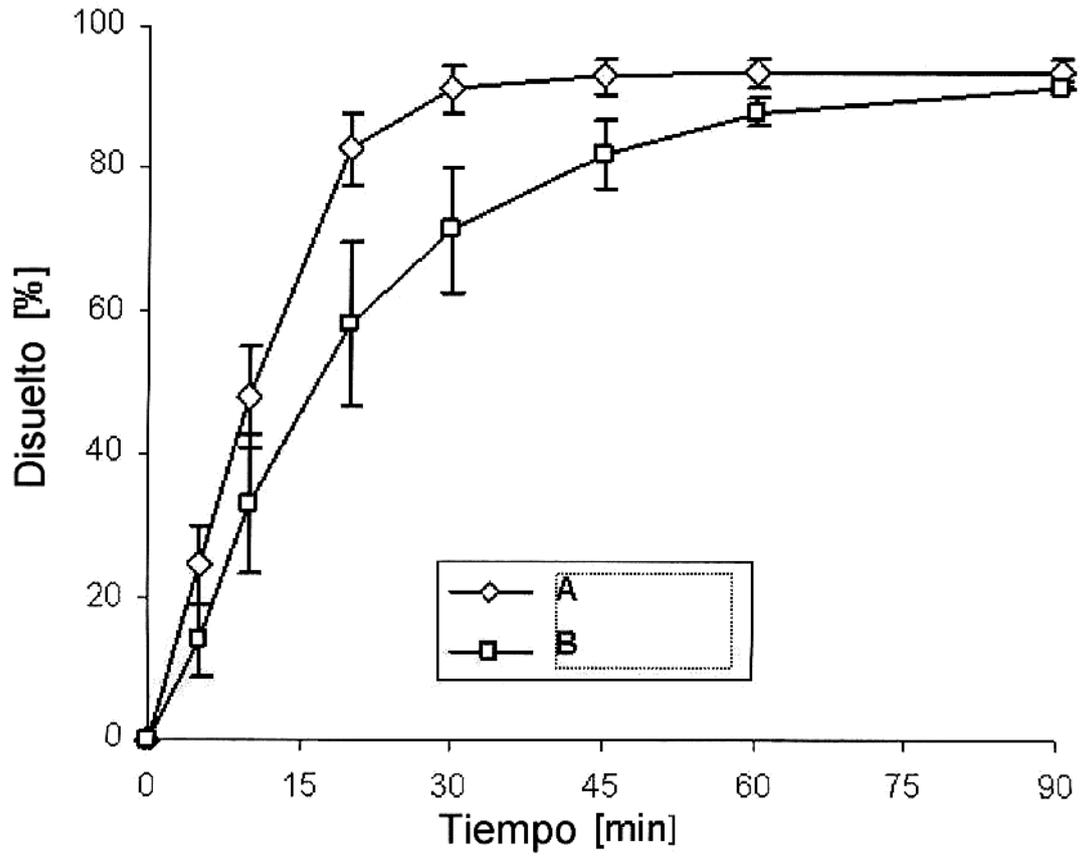


Figura 4

