

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 106**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2006** **PCT/GB2006/004927**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2007** **WO07072061**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006** **E 06831479 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 1962814**

54 Título: **Suspensiones de derivados de nucleósidos pirimidínicos cristalinos en cápsulas**

30 Prioridad:

23.12.2005 GB 0526419

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

12.06.2018

73 Titular/es:

CYCLACEL LIMITED (100.0%)
New Bridge Street House, 30 - 34 New Bridge
Street
London EC4V 6BJ, GB

72 Inventor/es:

WESTWOOD, ROBERT y
SELKIRK, ALISTAIR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 672 106 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

Suspensiones de derivados de nucleósidos pirimidínicos cristalinos en cápsulas

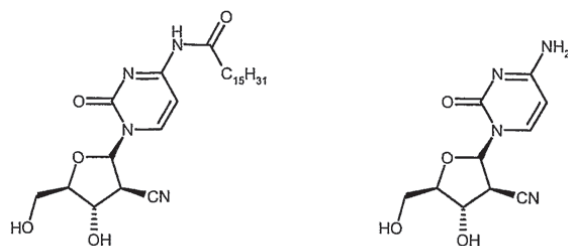
- 5 La presente invención se refiere a una nueva formulación farmacéutica. Más específicamente, la invención proporciona una nueva formulación en cápsula para un derivado de nucleósido pirimidínico, la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina, que es terapéuticamente útil en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

Antecedentes de la invención

- 10 El uso terapéutico de nucleósidos de pirimidina en el tratamiento de trastornos proliferativos ha sido bien documentado en la técnica. A modo de ejemplo, los agentes antitumorales disponibles en el mercado de la serie de pirimidinas incluyen 5-fluorouracilo (Duschinsky, R., et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 4559 (1957)), Tegafur (Hiller, SA., et al., Dokl. Akad. Nauk, URSS, 176, 332 (1967)), UFT (Fujii, S., et al., Gann, 69, 763 (1978)), Carmofur (Hoshi, A., et al., Gann, 67, 725 (1976)), doxifluridina (Cook, A. F., et al., J. Med. Chem., 22, 1330 (1979)), citarabina (Evance, J. S., et al., Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 106, 350 (1961)), Ancitabina (Hoshi, A., et al., Gann, 63, 353, (1972)) y Enocitabina (Aoshima, M., et al., Cancer. Res., 36, 2726 (1976)).

- 20 El documento EP 536936 (Sankyo Company Limited) describe diversos derivados 2'-ciano-2'-desoxigenados de 1-β-D-arabinofuranosilcitosina que se ha demostrado presentan una valiosa actividad antitumoral. Un compuesto particular descrito en el documento EP 536936 es la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (referido en lo sucesivo como "CYC682"); este compuesto está actualmente bajo investigación adicional.

- 25 La CYC682, también conocida como 1-(2-C-ciano-2-dioxi-β-D-arabinopentofuranosil)-N⁴-palmitoil citosina, (Hanaoka, K., et al., Int. J. Cancer, 1999: 82: 226-236; Donehower R, et al., Proc. Am Soc Clin Oncol, 2000: resumen 764; Burch, PA, et al., Proc. Am Soc Clin Oncol, 2001: resumen 364), es un nuevo profármaco antimetabolito de 2'-desoxicitidina administrada por vía oral del nucleósido CNDAC, 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabinopentafuranosil)-citosina.



CYC682

CNDAC

- 30 La CYC682 tiene un modo de acción único sobre otros metabolitos de nucleósidos como la gemcitabina, ya que tiene una acción de ruptura espontánea de la cadena de ADN, lo que resulta en una potente actividad antitumoral en una variedad de líneas celulares, xenoinjertos y modelos de cáncer metastásico.

- 35 La CYC682 ha sido el foco de una serie de estudios en vista de su biodisponibilidad oral y su actividad mejorada sobre la gemcitabina (el análogo de nucleósido líder en el mercado) y 5-FU (un fármaco antimetabolito ampliamente utilizado) basado en datos preclínicos en tumores sólidos. Recientemente, los investigadores informaron que la CYC682 presentaba una fuerte actividad anticancerígena en un modelo de cáncer de colon. En el mismo modelo, se descubrió que CYC682 es superior a la gemcitabina o el 5-FU en términos de aumentar la supervivencia y también prevenir la diseminación de la metástasis del cáncer de colon al hígado (Wu M., et al., Cancer Research, 2003: 63: 2477-2482). Hasta la fecha, los datos de fase I de pacientes con una variedad de cánceres sugieren que la CYC682 es bien tolerada en seres humanos, con la mielosupresión como la toxicidad limitante de la dosis.

- 45 Hasta la fecha se han investigado varias formulaciones diferentes de CYC682. Las formulaciones de la técnica anterior normalmente implican cápsulas de relleno de polvo granulado preparadas usando el agente activo en forma amorfa. Sin embargo, estas formulaciones eran difíciles de fabricar y dieron lugar a cápsulas que contienen cantidades variables de material cristalino formadas como resultado de la absorción de agua durante el proceso de formulación. Como consecuencia, estas cápsulas presentaban poca estabilidad y requerían almacenamiento a baja temperatura (4 °C).

- 50 La presente invención busca proporcionar una nueva formulación de CYC682 que alivie uno o más de los problemas asociados a las formulaciones de la técnica anterior investigadas hasta la fecha. En particular, la presente invención busca proporcionar una formulación para CYC682 que permita un procesamiento más fácil y que dé como resultado cápsulas que presenten una mejor estabilidad.

Exposición de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende (i) una cápsula, y (ii) un núcleo que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y un vehículo líquido, en el que el vehículo líquido es un aceite de triglicérido de cadena media o un glicérido poliglicolizado.

Ventajosamente, la formulación reivindicada muestra una mejor estabilidad y puede almacenarse a temperatura ambiente, en comparación con los 4 °C para las formulaciones de relleno de polvo de la técnica anterior. Además, los estudios preliminares indican que la formulación de relleno líquido permite la absorción equivalente del agente activo en el torrente sanguíneo y, en el caso de la dosificación en seres humanos, muestra efectos farmacodinámicos similares. Finalmente, el proceso para preparar la formulación reivindicada tiene ventajas de fabricación porque minimiza la manipulación del agente activo citotóxico en forma de polvo, ya que una vez que ha tenido lugar la mezcla, todos los procesos de llenado implican la manipulación del líquido sin necesidad de una contención exhaustiva.

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de un triglicérido de cadena media como vehículo líquido en cápsulas de 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar la formulación farmacéutica descrita anteriormente que comprende las etapas de:

- (i) mezclar 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y un triglicérido de cadena media para formar una suspensión;
- (ii) transferir la mezcla formada en la etapa (i) a una cápsula preformada; y
- (iii) sellar la cápsula.

Descripción detallada

Como se menciona anteriormente, en un primer aspecto, la invención proporciona una nueva formulación farmacéutica de 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina que está en forma de cápsula rellena de líquido.

Más específicamente, la formulación farmacéutica comprende (i) una cápsula, y (ii) un núcleo que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y un vehículo líquido, en el que el vehículo líquido es un aceite de triglicéridos de cadena media o un glicérido poliglicólico.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica es para su administración por vía oral.

Cápsula

La composición farmacéutica de la presente invención comprende una cápsula o cubierta externa que es capaz de encapsular el núcleo líquido.

Los materiales de cápsulas adecuados serán familiares para el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, cualquier material polimérico (polímeros o copolímeros, naturales o sintéticos) que posea las características físicas deseadas para permitir la administración del agente activo por administración oral.

A modo de ejemplo, las cápsulas adecuadas incluyen las preparadas a partir de derivados de celulosa solubles en agua, un agente gelificante y un agente cogelificante (véase, por ejemplo, el documento US 5.431.917). Otros ejemplos incluyen cápsulas preparadas a partir de hidroxipropilmetilcelulosa y una sal de amonio del polímero de ftalato de acetato de celulosa, o cápsulas preparadas a partir de gelatina y una sal de amonio de un copolímero de ácido metacrílico y éster alquílico del ácido metacrílico.

Otros ejemplos incluyen polímeros obtenibles mediante la polimerización de al menos un éster vinílico en presencia de uno o más compuestos que contienen poliéter y, cuando sea apropiado, uno o más monómeros copolimerizables (véase, por ejemplo, el documento US 6.783.770).

Otros materiales de cápsulas adecuados incluyen polímeros o copolímeros obtenidos por polimerización o copolimerización de al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de alcohol polivinílico y/o sus derivados (véase, por ejemplo, el documento US20050186268). A diferencia de las cápsulas convencionales, las cápsulas duras de este tipo son compatibles con núcleos líquidos o semilíquidos.

Preferiblemente, la cápsula es una cápsula dura, aunque también se pueden usar cápsulas blandas.

En una realización preferida, la cápsula es una cápsula de gelatina, más preferiblemente una cápsula de gelatina dura. Las cápsulas de gelatina de acuerdo con la invención pueden prepararse usando técnicas convencionales (véase, por ejemplo, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Ed. Lachman L. y col, Third Edition, Lea & Febiger, 1986, Filadelfia, págs. 398-412).

En una realización particularmente preferida, la cápsula de gelatina comprende uno o más agentes opacificantes y/o uno o más pigmentos.

Preferiblemente, los pigmentos y/o agentes opacificantes están presentes cada uno en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso.

Los pigmentos adecuados incluyen, por ejemplo, dióxido de titanio, pigmentos laqueados (por ejemplo, lacas de aluminio FS&C o lacas D y C), pigmentos de óxido de hierro, colorantes naturales, óxidos sintéticos o un colorante seleccionado entre índigo, carmín, amarillo de quinolina, amarillo anaranjado S, curcúmina, riboflavina y cochinilla.

Un agente opacificante especialmente preferido es el dióxido de titanio. Más preferiblemente, el dióxido de titanio está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 %.

Además, el material de la cápsula también puede contener otros aditivos. Estos incluyen, pero no se limitan a, absorbentes, ácidos, adyuvantes, agentes antiapelmazantes, deslizantes, antiadherentes, antiespumantes, anticoagulantes, antimicrobianos, antioxidantes, antiflogísticos, astringentes, antisépticos, bases, aglutinantes, agentes quelantes, secuestrantes, coagulantes, agentes de recubrimiento, colorantes, tintes, pigmentos, compatibilizadores, agentes complejantes, suavizantes, reguladores del crecimiento de cristales, desnaturalizantes, desecantes, agentes de secado, agentes deshidratantes, diluyentes, dispersantes, emolientes, emulsionantes, encapsulantes, enzimas, cargas, extensores, agentes enmascarantes del sabor, aromatizantes, fragancias, agentes gelificantes, endurecedores, agentes de refuerzo, humectantes, lubricantes, hidratantes, tampones, agentes de control del pH, plastificantes, agentes calmantes, demulcentes, agentes retardantes, agentes de dispersión, estabilizantes, agentes de suspensión, edulcorantes, disgregantes, agentes espesantes, reguladores de consistencia, tensioactivos, opacificadores, polímeros, conservantes, antigelificantes, agentes de reología, absorbentes de luz UV, tónicos y viscomoduladores. En las composiciones pueden estar presentes uno o más aditivos de cualquier clase particular, así como una o más clases de aditivos diferentes. Los ejemplos específicos de aditivos son bien conocidos en la técnica. Los aditivos preferidos incluyen tensioactivos y polímeros.

En una realización particularmente preferida, la cápsula de gelatina está sellada por una banda de gelatina.

Vehículo líquido

Como se ha mencionado anteriormente, la formulación de la invención comprende un núcleo líquido o semilíquido que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (denominado en el presente documento el agente activo) y un vehículo líquido, en el que el vehículo líquido es un aceite de triglicérido de cadena media o un glicérido poliglicolizado.

Preferiblemente, se suspende esencialmente todo el agente activo en el vehículo líquido. Sin embargo, en algunos casos, el agente activo puede estar parcialmente solubilizado y parcialmente suspendido en el vehículo líquido.

En una realización particularmente preferida, el agente activo se suspende en el vehículo líquido.

En otra realización, el agente activo se disuelve total o parcialmente en el vehículo líquido.

En una realización particularmente preferida, el vehículo líquido es un aceite de triglicérido de cadena media.

En una realización muy preferida, el triglicérido de cadena media es aceite de coco fraccionado o triglicérido caprílico/cáprico. Se prefiere en particular Miglyol 812N disponible en el mercado.

A temperatura ambiente, el Miglyol 812N (también conocido como MCT, DAC, óleum neutro, CTFA, triglicérido caprílico/cáprico (ácido caprílico: C₈, ácido cáprico: C₁₀)) es un aceite lipídico líquido de baja viscosidad. Usualmente, la composición de ácidos grasos MCT está dominada por ácidos grasos C₈ (50 a 65 %), seguido por C₁₀ (30 a 45 %), C₁₂ (máx. 5 %) y C₆ (máx. 3 %). Se sabe que el aceite es más biodegradable que los lípidos con cadenas de ácidos grasos más largas. Debido a la ausencia de toxicidad sobre la piel y las membranas mucosas, el MCT tiene aplicaciones en productos dérmicos donde mejora la penetración y la difusión. El MCT también se usa ampliamente en formulaciones orales como lubricante y disolvente de fármacos, y como potenciador de la solución en formulaciones parenterales.

En una realización alternativa, el vehículo líquido comprende glicéridos poliglicolizados, por ejemplo, Gelucire®.

Las composiciones de Gelucire son materiales cerosos semisólidos inertes que son de carácter anfífilo y están disponibles con características físicas variables. Son de naturaleza superficialmente activa y se dispersan o solubilizan en medios acuosos formando micelas, glóbulos microscópicos o vesículas. Se identifican por su valor del punto de fusión/HLB. El punto de fusión se expresa en grados Celsius y el HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) es una escala numérica que se extiende desde 0 hasta aproximadamente 20. Los valores más bajos de HLB denotan sustancias más lipófilas e hidrófobas, y los valores más altos denotan sustancias más hidrófilas y lipófilas. Se determina la afinidad de un compuesto por el agua o por sustancias oleosas y su valor de HLB se asigna experimentalmente. Se puede elegir uno o una mezcla de diferentes grados de excipiente Gelucire para conseguir las características deseadas de punto de fusión y/o valor de HLB.

Los Gelucire preferidos para su uso en la presente invención incluyen Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12 y 35/10 de la empresa Gattefossé.

Las composiciones de Gelucire 50/13 son glicéridos poliglicolizados que se preparan mediante la reacción de alcoholisis de aceites naturales con polietilenglicoles (PEG). Son mezclas de monoésteres, diésteres y/o triésteres de glicéridos de ácidos grasos de cadena larga (C_{12} a C_{18}) y (mono y/o di) ésteres de PEG de ácidos grasos de cadena larga (C_{12} a C_{18}) y pueden incluir PEG libre. Las composiciones de Gelucire se describen generalmente en el presente documento como ésteres de ácidos grasos de glicerol y ésteres de PEG o como glicéridos poliglicolizados.

La gran familia de composiciones de Gelucire se caracteriza por un amplio intervalo de puntos de fusión de aproximadamente 33 °C a aproximadamente 64 °C y más habitualmente de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 55 °C, y por una variedad de valores de HLB de aproximadamente 1 a aproximadamente 14, lo más habitualmente de aproximadamente 7 a aproximadamente 14. Por ejemplo, Gelucire 50/13 designa un punto de fusión de aproximadamente 50 °C y un valor de HLB de aproximadamente 13 para este grado de Gelucire. La elección apropiada del punto de fusión/valor HLB de un Gelucire o una mezcla de composiciones de Gelucire proporcionará las características de administración necesarias para una función específica, por ejemplo, liberación inmediata, liberación sostenida, y similares. Los bajos puntos de fusión de muchas de las composiciones sólidas de Gelucire proporcionan un medio para incorporar los ingredientes farmacéuticamente activos en ellos a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C por encima de sus respectivos puntos de fusión, y a continuación rellenar la masa fundida (solución y/o dispersión) en cápsulas de gelatina dura. La masa fundida se solidifica dentro de las cápsulas al enfriarse a temperatura ambiente.

En una realización muy preferida de la invención, el vehículo líquido comprende Gelucire 44/14. Este vehículo es un excipiente semisólido que es una mezcla de glicerol y ésteres de PEG1500 de ácidos grasos de cadena larga. Los sufijos 44 y 14 se refieren a su punto de fusión y al equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB), respectivamente. El Gelucire 44/14 está disponible en el mercado (CAS 121548-04-7) y también se conoce como laurato de glicerol PEG 32.

El Gelucire 44/14 y el Miglyol 812N se pueden usar solos o en combinación con uno o más vehículos o aditivos auxiliares. En una realización preferida, el Miglyol 812N se usa en combinación con dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200). Preferiblemente, el Miglyol 812N se usa con hasta una combinación del 2 % de dióxido de silicio coloidal.

Ventajosamente, las formulaciones que comprenden Miglyol 812N y Gelucire 44/14 muestran una excelente estabilidad superior a otras formulaciones. El Miglyol 812N es particularmente preferido como vehículo líquido en vista de sus propiedades de viscosidad más favorables.

En una realización de la invención, el núcleo adicionalmente puede comprender ingredientes adicionales, por ejemplo, uno o más aceites vegetales, especialmente aceite de arachidis o aceite de sésamo, u otros diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. El núcleo también puede contener uno o más solubilizantes, uno o más tensioactivos y/o uno o más tensioactivos auxiliares. Un solubilizante preferido es el monoetiléter de dietilenglicol. Los tensioactivos preferidos incluyen macroglicéridos de caprilcaproilo o derivados de aceite de ricino de polioxietileno. Derivados de aceite de ricino de polioxietileno particularmente preferidos son aceite de ricino hidrogenado de polioxilo (40) o aceite de ricino hidrogenado de polioxilo (35). Un tensioactivo auxiliar preferido es polietilenglicol 400. Un comunicador de viscosidad preferido es la polivinilpirrolidona. Un agente que confiere viscosidad particularmente preferido es la povidona (PVP K-30).

Otros ejemplos de ingredientes adicionales incluyen dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), Gelucire 44/11, PEG4005, Polioxámeros 188 y 124, Lipoid PPL, Captex 200 y Labrafil.

En una realización preferida, el núcleo consiste esencialmente en 2'-ciano-2'-desoxi- N^4 -palmitoil-1- β -D-arabinofuranosilcitosina cristalina y el vehículo líquido.

En una realización más preferida, el núcleo consiste en 2'-ciano-2'-desoxi- N^4 -palmitoil-1- β -D-arabinofuranosilcitosina y el vehículo líquido solo, es decir, no hay presentes otros ingredientes.

En una realización preferida, la cantidad de vehículo líquido es de 1 a 50 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi- N^4 -palmitoil-1- β -D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

En una realización preferida, la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 50 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

5 En una realización más preferida, la cantidad de vehículo líquido es de 1 a 10 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

En una realización más preferida, la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 10 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

10 En una realización aún más preferida, la cantidad de vehículo líquido es de 1 a 5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

En una realización aún más preferida, la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

15 En una realización muy preferida, la cantidad de vehículo líquido es de aproximadamente 3 partes en peso con respecto a aproximadamente 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

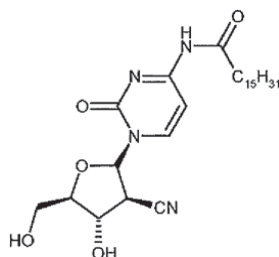
20 En una realización muy preferida, la formulación comprende el 25 % en p/p de agente activo y el 75/ en p/p de vehículo líquido.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un triglicérido de cadena media como vehículo líquido en cápsulas de 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

25 Preferiblemente, el triglicérido de cadena media es aceite de coco fraccionado o triglicérido caprílico/cáprico.

Agente activo

30 La presente formulación contiene 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina como ingrediente activo. Este compuesto, también conocido como 1-(2-C-ciano-2-dioxi-β-D-arabinopentofuranosil)-N⁴-palmitoil citosina, tiene la estructura que se muestra a continuación y a lo largo de la memoria descriptiva se denomina "CYC682".



35 El CYC682 se ha descrito por primera vez en el documento EP 536936 (Sankyo Company Limited, equivalente al documento JP 2569251) y se demostró que tenía una excelente actividad antitumoral.

40 Posteriormente, se han descrito diversas formas cristalinas de CYC682 (véase, por ejemplo, documento EP 1364959; solicitud europea derivada del documento WO 02/64609 a nombre de Sankyo Company Limited). Estas formas cristalinas presentan una estabilidad de almacenamiento mejorada y facilidad de manejo, mientras conservan un perfil farmacocinético deseable.

45 En una realización particularmente preferida de la invención, la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina comprende la forma B.

En una realización especialmente preferida, la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina consiste esencialmente en la forma B.

50 La forma B de CYC682 se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas del documento EP 1364959. El propio CYC682 se prepara de acuerdo con las enseñanzas del documento EP 536936.

55 A modo de resumen, el monoclóhidrato de 2'-ciano-2'-deoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina se pasa a través de una resina de intercambio iónico (tipo CHCOO⁻) para formar 2'-ciano-2'-deoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina. Este compuesto reacciona posteriormente con 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano para formar 2'-ciano-2'-deoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina, que a su vez reacciona con ácido palmítico para formar 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-β-D-

arabinofuranosilcitosina. La etapa final implica desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio para formar el producto deseado, la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (CYC682).

Como alternativa, el CYC682 se puede preparar haciendo reaccionar 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina con anhídrido palmítico.

La forma B de CYC682 se prepara añadiendo acetato de metilo que contiene agua a aproximadamente el 2,5 % en volumen a CYC682 y calentando a aproximadamente 55 °C para preparar una solución transparente. Posteriormente, la solución se enfría en condiciones específicas y los cristales de la placa se separan de la solución. Después de una agitación adicional, los cristales separados se recogen por filtración y se lavan con agua que contiene acetato de metilo al 2,5 % en volumen para proporcionar el cristal B deseado.

En una realización preferida, la formulación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. Preferiblemente, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg del agente activo, más preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, o más preferiblemente todavía, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de agente activo.

En una realización muy preferida, la formulación comprende aproximadamente 25 mg de agente activo. En otra realización muy preferida, la formulación comprende aproximadamente 75 mg de agente activo.

En una realización muy preferida, la formulación comprende aproximadamente 25 mg de agente activo. En otra realización muy preferida, la formulación comprende aproximadamente 75 mg de agente activo.

Proceso

Como se menciona anteriormente, otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica como se ha descrito anteriormente que comprende las etapas de:

- (i) mezclar 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y un triglicérido de cadena media;
- (ii) transferir la mezcla formada en la etapa (i) a una cápsula preformada; y
- (iii) sellar la cápsula.

Preferiblemente, el CYC682 se mide en un recipiente de mezcla y el vehículo líquido se añade gradualmente hasta que se haya añadido la cantidad correcta. Los componentes se mezclan usando un mezclador disponible en el mercado, por ejemplo, un mezclador Silverson.

Preferiblemente, los componentes se mezclan a alta velocidad durante al menos 2 minutos, más preferiblemente, al menos 3 minutos, incluso más preferiblemente al menos 5 minutos. En una realización especialmente preferida, los componentes se mezclan durante aproximadamente 5 a aproximadamente 8 minutos.

Idealmente, los componentes se mezclan hasta que se consigue homogeneidad. Una vez que la mezcla es homogénea, preferiblemente se desgasifica usando un vacío.

Preferiblemente, la mezcla desgasificada se transfiere a la cápsula usando una carga de cápsula ajustada para dar el peso de relleno deseado. Al finalizar, las cápsulas se sellan para evitar fugas. Se encuentran disponibles diversos métodos para sellar las cápsulas (véase, por ejemplo, F. Wittner, "New Developments in Hermetic Sealing of Hard Gelatin Capsules", Pharm. Manuf. 2: 24-27, 1985).

En una realización preferida, la etapa (iii) comprende sellar la cápsula de gelatina con una banda de gelatina. Normalmente, esto implica rectificar las cápsulas y pasarlas una o dos veces sobre una rueda que gira en un baño de gelatina. Se recoge cierta cantidad de gelatina mediante la rueda dentada y se aplica a la unión de la tapa y el cuerpo. Las cápsulas permanecen en portadores individuales para el secado.

En una realización alternativa preferida, la etapa (iii) comprende sellar la cápsula de gelatina mediante micropulverización. Normalmente, esto implica el sellado utilizando una solución hidroalcohólica y utiliza el principio de reducir el punto de fusión de la gelatina mediante la aplicación de humedad en el área entre el cuerpo de la cápsula y la tapa. El proceso implica rociar cada cápsula con una cantidad micrométrica de líquido de sellado en el cuerpo y unir la unión usando un chorro de fluido dirigido. La acción capilar atrae el fluido hacia arriba entre el cuerpo y la tapa. El secado se realiza volteando suavemente las cápsulas en un tambor giratorio. El proceso se puede llevar a cabo usando una máquina disponible en el mercado tal como LEMS™ 30 (Liquid Encapsulation by MicroSpray, Capsugel Division of Warner Lambert Company).

La presente invención se describe adicionalmente a modo de ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 La forma B de CYC682 se preparó de acuerdo con la metodología descrita en los documentos EP 536936 y EP 1364959, ambos a nombre de Sankyo Company Limited.

Preparación de CYC682 (de acuerdo con el documento EP 536936)10 *1(a) 2'-Ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina*

- Se pasó una solución de 8,66 g (30 mmol) de monoclórhidrato de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina disuelto en 50 ml de agua a través de una columna empaquetada con 90 ml de resina de intercambio iónico (DE tipo CHCOO⁻) Dowex 1X2 (nombre comercial), y la columna se lavó con 300 ml de agua. El efluente y los lavados se combinaron y se liofilizaron, para dar 7,23 g (rendimiento 95,5 %) del compuesto del título como un polvo incoloro.

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido hexadeuterado, 270 MHz) δ ppm:

- 20 7,28 (1H, singlete ancho);
7,23 (1H, singlete ancho);
7,83 (1H, doblete, J = 7,8 Hz);
6,17 (1H, doblete, J = 7,3 Hz);
6,17 (1H, doblete, J = 5,9 Hz);
5,77 (1H, doblete, J = 7,3 Hz);
25 5,12-5,16 (1H, multiplete);
4,36-4,44 (1H, multiplete);
3,56-3,80 (4H, multiplete).

30 *1(b) 2'-Ciano-2'-desoxi-3,5'-O-(1,1,3,3-diil)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina*

- 5,045 g (20 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina [preparada como se describe en la etapa (a) anterior] se secaron tres veces mediante destilación azeotrópica con piridina, y el residuo se suspendió en 200 ml de piridina. Se añadieron 6,7 ml (21 mmol) de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano a la suspensión, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original por destilación a presión reducida, y el concentrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La solución diluida se lavó dos veces, cada vez con 200 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se mezcló con una mezcla de tolueno y metanol. La mezcla se sometió a destilación azeotrópica para dar 11,21 g de un residuo. Esto se purificó por cromatografía en columna a través de 300 g de gel de sílice (malla 230-400), usando cloruro de metileno que contiene EL 5 % en volumen de metanol como eluyente, para dar 8,67 g (rendimiento del 87 %) del compuesto del título en forma de espuma.

RMN (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 45 7,69 (1H, doblete, J = 7,26 Hz);
6,31 (1H, doblete, J = 7,26 Hz);
5,74 (1H, doblete, J = 7,26 Hz);
4,64 (1H, doblete de dobletes, J = 7,26 y 7,26 Hz);
50 4,15-4,04 (2H, multiplete);
3,84 (1H, doblete de tripletes, J = 7,26 y 3,30 Hz);
3,67 (1H, doblete de dobletes, J = 7,26 y 7,26 Hz);
1,15-0,93 (28H, multiplete).

55 *1(c) 2'-Ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina*

- Una mezcla de 1,48 g (3 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina [preparada como se describe en la etapa (b) anterior] y 3,07 g (12 mmol) de ácido palmítico se secó mediante destilación azeotrópica usando 50 ml de benceno, y el residuo se disolvió en 30 ml de tetrahydrofurano. Se añadieron 2,47 g (12 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y 120 mg (0,9 mmol) de 4-(N,N-dimetilamino) piridina a la solución, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Al final de este tiempo, los materiales insolubles se eliminaron por filtración, y el filtrado se liberó del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución acuosa al 5 % en p/v de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice,

utilizando cloruro de metileno que contenía metanol al 1 % en v/v como eluyente, para dar 1,85 g del compuesto del título en forma de un sólido con una textura como caramelo.

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido hexadeuterado, 270 MHz) δ ppm:

- 5
10,94 (1H, singlete);
8,02 (1H, doblete, J = 7,82 Hz);
7,30 (1H, doblete, J = 7,32 Hz);
6,21 (1H, doblete, J = 7,83 Hz);
10
4,69 (1H, singlete);
4,22 (2H, multiplete);
3,98 (1H, doblete, J = 2,45 Hz);
3,42 (1H, doblete, J = 3,92 Hz);
2,40 (2H, triplete, J = 7,32 Hz);
15
1,53 (2H, singlete);
0,82-1,23 (55 H).

1(d) 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1- β -D-arabinofuranosilcitosina

- 20 Se añadieron 0,31 ml (5,45 mmol) de ácido acético y 2,84 g (10,9 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio, mientras se enfriaba con hielo y se agitaba, a una solución de 4,0 g (5,45 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1- β -D-arabinofuranosilcitosina [preparada como se describe en la etapa (c) anterior] en 60 ml de tetrahidrofurano (que se había secado previamente sobre el tamiz molecular 3A), y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad por evaporación a presión reducida, y el residuo se repartió entre 100 ml de cloruro de metileno y 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el sólido residual con una textura como caramelo se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice usando cloruro de metileno que contiene el 4 % el v/v de metanol como eluyente, para dar 2,25 g del compuesto del título como un polvo incoloro.

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido hexadeuterado, 270 MHz) δ ppm:

- 35
10,91 (1H, singlete);
8,36 (1H, doblete, J = 7,8 Hz);
7,29 (1H, doblete, J = 7,8 Hz);
6,25 (1H, doblete, J = 5,4 Hz);
6,21 (1H, doblete, J = 7,3 Hz);
5,22 (1H, singlete ancho);
40
4,43 (1H, multiplete);
3,61-3,93 (4H, multiplete);
2,40 (2H, triplete, J = 7,3 Hz);
1,54 (2H, triplete, J = 6,8 Hz);
1,24 (24H, singlete);
45
0,83-0,88 (3H, multiplete).

Preparación alternativa de 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1- β -D-arabinofuranosil citosina

- 50 Una mezcla de 12,9 g (51,1 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-1- β -D-arabinofuranosilcitosina [preparada como se describe en el Ejemplo 1 (a) anterior] y 38,1 g (76,7 mmol) de anhídrido palmítico se colocó en un matraz de fondo redondo de 1 litro, y se le añadieron 51 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite mantenido a 100 °C durante 20 minutos, teniendo cuidado de protegerlo de la humedad. La desaparición del compuesto de partida se confirmó mediante cromatografía de capa fina (usando cloruro de metileno que contenía el 5 % en v/v de metanol como disolvente de revelado). Cuando el compuesto de partida hubo desaparecido, se añadieron 513 ml de éter diisopropílico, mientras se agitaba, a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó en reposo durante 1 hora, mientras se enfriaba con hielo. Al final de este tiempo, los materiales insolubles se recogieron por filtración. Los materiales insolubles se disolvieron completamente en 513 ml de propanol calentando con agitación, y la solución se dejó reposar toda la noche en un refrigerador, para dar 18,0 g del compuesto del título como un polvo incoloro, que tiene las mismas propiedades fisicoquímicas que el producto de 1(d) anterior.

- 60
Ejemplo 2

Preparación de la forma B de CYC682 (de acuerdo con el documento EP 1364959)

- 65 (a) A la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1- β -D-arabinofuranosilcitosina (30 g), que es el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (1d) de la Patente Japonesa n.º 2569251 y EP 536936 (descrito anteriormente en el Ejemplo 1), se le

añadió agua que contenía acetato de metilo al 2,5 % en volumen (300 ml), y la mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 55 °C para preparar una solución transparente. Posteriormente, la solución se enfrió a 5 °C a una velocidad de aproximadamente 0,5 °C por minuto. Después de enfriar a aproximadamente 45 °C durante el enfriamiento, los cristales de la placa se separaron de la solución. Después de agitar adicionalmente a 5 °C durante 20 minutos, los cristales separados se recogieron por filtración y se lavaron con agua que contenía acetato de metilo al 2,5 % en volumen (30 ml) para proporcionar el cristal B deseado (28,78 g, pureza del 97,9 %) con un rendimiento del 96,0 % [N/N].

Documentos 2569251 y EP 536936 (descrito anteriormente en el Ejemplo 1), se añadió agua que contenía acetato de metilo al 1,9 % en volumen (80 l), y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 23 °C durante 1,5 horas. Los cristales separados se recogieron por filtración, se lavaron con agua que contenía acetato de metilo al 1,9 % en volumen (20 l) y se secaron para proporcionar el cristal B deseado (7,7 kg, pureza del 97,3 %) con un rendimiento del 90,1 % [N/N].

Ejemplo 3

Preparación de la cápsula

Las cápsulas se prepararon en dos concentraciones diferentes: 25 mg y 75 mg de CYC682. La mayor concentración se formuló para rellenar una cápsula de tamaño 1, mientras que la concentración más baja se formuló para rellenar una cápsula de tamaño 3 de acuerdo con corresponda. Todos los materiales son de calidad farmacopeica.

La formulación del núcleo para ambas concentraciones contiene:

Ingrediente	Función	% (p/p)
CYC682	agente activo	25
Miglyol 812N Far. Eur/GRAS	Vehículo líquido	75

La formulación del núcleo es una suspensión simple preparada mezclando el agente activo con Miglyol 812N. El Miglyol 812N también se conoce como aceite de coco fraccionado y se describe en la Far. Eur y está listado por GRAS. Estos son los únicos ingredientes en la formulación aparte de la cubierta de la cápsula y el material de las bandas.

Se usaron cubiertas de cápsulas blancas que contienen dióxido de titanio USP/Far. Eur al 2 % (en peso) y Gelatina USP/Far. Eur al 100 %. A las cápsulas se les aplicó unas bandas en la unión del cuerpo y la tapa para evitar fugas. El material de la banda contiene gelatina USP/Far. Eur.

Ambas concentraciones de la cápsula se fabrican con la misma mezcla y las dosis se diferencian por diferencias en el peso de llenado. Las cápsulas se preparan de la siguiente manera:

1. Pesar el CYC682 en el recipiente de mezcla.

Ambas concentraciones de la cápsula se fabrican con la misma mezcla y las dosis se diferencian por las diferencias en el peso de llenado. Las cápsulas se preparan de la siguiente manera:

1. Pesar el CYC682 en el recipiente de mezcla.
2. Añadir Miglyol 812N gradualmente hasta que se haya añadido la cantidad total correcta.
3. Mezclar los dos componentes con un mezclador Silverson a alta velocidad durante 5-8 minutos.
4. Retirar la muestra y verificar la homogeneidad.
5. Si es homogéneo, aplicar vacío para desgasificar la mezcla.
6. Configurar la llenadora de cápsulas Bosch 1500L con piezas de recambio de tamaño 3 y ajustar la bomba de llenado para obtener el peso de llenado deseado para la dosis de 25 mg.
7. Llenar las cápsulas de 25 mg usando los siguientes objetivos para un promedio de 12 cápsulas, es decir, Advertencia 2,5 %; Acción 3,5 %; Rechazo 5,0 %. Los límites en las cápsulas individuales son del 7,5 %.
8. Repetir para las cápsulas de 75 mg reemplazando las piezas de recambio de tamaño 3 con piezas de recambio de tamaño 1 y reajustar los pesos de llenado. Todas las demás condiciones son iguales.
9. Al completar el llenado de la cápsula, a las cápsulas se les aplican unas bandas usando gelatina transparente.

Los pesos de relleno para las dos concentraciones de cápsulas son 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Las cubiertas de las cápsulas y la gelatina para la formación de bandas se obtuvieron de los siguientes proveedores: Cápsula - Capsugel Bornem, Rijksweg 11, B-2880 Bornem, Bélgica); Gelatina (para la aplicación de bandas a las cápsulas) - Stoess AG, Gammelsbacherstr. 2, 8412 Eberbach, Alemania.

Ejemplo 4

Pruebas de estabilidad

5 Las cápsulas se colocaron en recipientes de polipropileno a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) y 25 °C/69 % de HR. El primero se considera que constituye condiciones de almacenamiento acelerado, mientras que el segundo se considera que constituye condiciones de almacenamiento normales. El estudio consistió en una evaluación inicial en condiciones aceleradas durante 6 meses, seguida de una evaluación más prolongada en condiciones de almacenamiento normales. 6 meses es la duración aceptada para la prueba de estabilidad acelerada.

10 Después de 6 meses en condiciones aceleradas y 18 meses en condiciones de almacenamiento normales, las cápsulas no mostraron deterioro físico ni ninguna interacción con el envase. Además, el análisis de HPLC mostró que no hubo un cambio significativo ni en el porcentaje del compuesto original ni en los niveles porcentuales de las impurezas (permitidas) a lo largo del tiempo.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica que comprende (i) una cápsula, y (ii) un núcleo que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y un vehículo líquido, en el que el vehículo líquido es un aceite de triglicéridos de cadena media o un glicérido poliglicolizado.
2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina comprende la forma B.
- 10 3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina consiste esencialmente en la forma B.
4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el vehículo líquido es un aceite de triglicérido de cadena media.
- 15 5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el aceite de triglicérido de cadena media es aceite de coco fraccionado o triglicérido caprílico/cáprico.
- 20 6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el vehículo líquido es Gelucire 44/14.
7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina.
- 25 8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la cápsula es una cápsula dura.
9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula comprende uno o más agentes opacificantes y/o uno o más pigmentos.
- 30 10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los pigmentos y/o agentes opacificantes están presentes cada uno en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 %.
- 35 11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en la que el agente opacificante es dióxido de titanio.
12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el dióxido de titanio está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 %.
- 40 13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula está sellada por una banda de gelatina.
- 45 14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el núcleo consiste esencialmente en 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y el vehículo líquido.
- 50 15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 50 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.
- 55 16. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 10 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.
- 60 17. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.
18. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de vehículo líquido es de aproximadamente 3 partes en peso con respecto a aproximadamente 1 parte en peso de la 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.
- 65 19. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es para su por vía oral.

20. Uso de un triglicérido de cadena media como vehículo líquido en cápsulas de gelatina de 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina.

5 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el triglicérido de cadena media es aceite de coco fraccionado o triglicérido caprílico/cáprico.

22. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende las etapas de:

10 (i) mezclar 2'-ciano-2'-desoxi-N⁴-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina cristalina y un triglicérido de cadena media;
(ii) transferir la mezcla formada en la etapa (i) a una cápsula preformada; y
(i) sellar la cápsula.

15 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la etapa (iii) comprende sellar la cápsula con una banda de gelatina.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la etapa (iii) comprende sellar la cápsula mediante micropulverización.