

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 444**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/22** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2015 PCT/EP2015/050728**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15107131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2015 E 15700474 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3094635**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida de irinotecán para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**17.01.2014 EP 14151688**

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

**07.09.2018**

73 Titular/es:

**ONCORAL PHARMA APS (100.0%)  
Energivej 42  
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**HØJGAARD, BENT**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 680 444 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 oral sólida de irinotecán para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende irinotecán (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y destinada para uso oral para el tratamiento del cáncer. Por lo general, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación sólida que tiene una alta biodisponibilidad oral de irinotecán y al mismo tiempo una baja variabilidad en la absorción en comparación con las formulaciones orales de irinotecán probadas anteriormente. Esta invención también se refiere a la preparación de una forma de dosificación oral sólida estable y a los métodos de uso de la misma, por ejemplo en el tratamiento del cáncer. Por lo general, la composición se administra por  
10 vía oral en combinación con 5 fluorouracilo (5-FU) o siendo la capecitabina el profármaco oral de 5-FU. La formulación oral está destinada para uso en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm), cáncer de mama metastásico (mBC) u otra indicación de cáncer que responda a la actividad antitumoral de irinotecán.

Antecedentes de la invención

15 El irinotecán (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-carboniloxicamptotecina) es un análogo semisintético del alcaloide natural camptotecina extraído de plantas tales como *Camptotheca acuminata*. El irinotecán es un agente antineoplásico de la clase de inhibidores de topoisomerasa I y se usa en el tratamiento de diversos tipos de cáncer como el cáncer colorrectal metastásico (CCRm), el cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) y el cáncer de mama triple negativo. El irinotecán es un precursor y se encuentra en el cuerpo convertido por enzimas carboxilesterasas principalmente en el hígado al metabolito activo SN-38. SN-38 es aproximadamente 100-1000 veces más citotóxico que  
20 el irinotecán en líneas celulares tumorales humanas y de roedores. El irinotecán in vitro muestra actividad citotóxica en células tumorales con valores de  $IC_{50}$  para irinotecán en el intervalo de 1.6 a 24 mg/L mientras que las de SN-38 están en el intervalo de 2 a 14  $\mu$ g/L dado por Chabot RG [1]. El irinotecán y su metabolito activo SN-38 se unen al complejo topoisomerasa I-ADN y evitan que el ADN se desenrolle. Dado que la topoisomerasa I forma complejo con el ADN solo durante la síntesis de ADN, la acción citotóxica del metabolito de irinotecán probablemente tenga lugar durante la fase S. La formación de un complejo escindible por topoisomerasa I/camptotecina/ADN da como resultado lesión celular o muerte.

El irinotecán actualmente solo se administra como una solución acuosa para infusión intravenosa durante 30-90 minutos  
30 semanalmente o cada 3 semanas. El producto se comercializa originalmente como un concentrado de infusión con las marcas comerciales CAMPTOSAR® o CAMPTO® y en forma de irinotecán, trihidrato de clorhidrato (una sal de la base de irinotecán).

Una forma de dosificación oral sólida como una formulación de comprimido podría proporcionar un beneficio de  
35 conveniencia significativo para los pacientes, que hoy tienen que asistir a las clínicas u hospitales en visitas repetitivas durante un período más prolongado para recibir su medicación de quimioterapia intravenosa. El desarrollo de un producto oral para el tratamiento domiciliario evitará que el paciente esté atado a un infusor en el hospital y, de este modo, mejorará significativamente la calidad de vida de los pacientes que necesitan someterse a múltiples ciclos de tratamiento. Desde una perspectiva farmacoeconómica, el tratamiento ambulatorio ofrecerá a la sociedad una reducción significativa en los costos de atención médica para tratar al paciente individual, si el paciente puede tomar su medicamento en el hogar.

40 Además, la disponibilidad de un tratamiento oral hará que los programas de dosificación alternativos tales como la dosificación más frecuente con una dosis más pequeña sean mucho más factibles. Con una dosificación más frecuente, las células cancerosas tendrán una exposición prolongada a la acción específica del irinotecán del ciclo celular mejorando la actividad antitumoral. A una dosis más baja pero más frecuente, los efectos secundarios se pueden reducir mientras se mantiene la misma o mejor eficacia en las células tumorales dirigiendo más células a la fase S activa. Se demostró que un régimen de dosificación más frecuente de irinotecán tiene un beneficio significativo tanto en términos de menor toxicidad para el huésped como en cuanto a la eficacia en términos de tiempo de progresión y supervivencia  
45 global para el paciente tratado con irinotecán [2; 3; 4]. La dosificación metronómica o terapia de dosis densa, esto es, administrar la quimioterapia a intervalos regulares a una dosis baja es un concepto relativamente nuevo dentro de la quimioterapia que fue pionera, por ejemplo, por Robet Kerble de la Universidad de Toronto [5].

50 Se han realizado varios intentos para preparar formulaciones orales de irinotecán según lo descrito por Kuppens et al [6]. Todos estos esfuerzos se han basado en irinotecán, sal clorhidrato, trihidrato. Los estudios orales de la fase I humana inicial se realizaron usando el producto intravenoso. El producto se administró por vía oral junto con el jugo para enmascarar el sabor amargo y para prevenir las náuseas en el momento del consumo [7; 8; 9]. Las formulaciones orales más fáciles de usar incluyen 5, 20 y 50 mg de cápsulas rellenas de polvo [10; 11; 12; 13]. También se intentaron 5, 20 y 50 mg de cápsulas de matriz semisólida para la liberación prolongada de irinotecán [14; 15; 16; 17]. Los estudios  
55 clínicos de fase I que usan estas formulaciones muestran que la administración oral de irinotecán es factible y puede tener características farmacocinéticas favorables. La biodisponibilidad oral de irinotecán fue, sin embargo, muy variable y baja, tal como lo encontraron Berlin et al. [15] y Radomski et al. [8].

El documento WO01/10443 se refiere a una formulación farmacéutica oral que comprende, en una cápsula de hidroxipropil metilcelulosa, un análogo de camptotecina dispersado o solubilizado en una matriz semisólida. Estas formulaciones son útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

5 El documento WO01/30351 se refiere a un medio de relleno semisólido que comprende un derivado de camptotecina; una matriz de soporte farmacéuticamente aceptable que es un glicérido poliglicolizado; y una cantidad eficaz promotora de la reducción y estabilización del espesamiento de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 El irinotecán se usa como terapia de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con 5-fluorouracilo en un régimen de tratamiento abreviado "FOLFIRI". Los efectos adversos más importantes y el factor limitante de la dosis de irinotecán son diarrea severa y supresión extrema del sistema inmune. El irinotecán se usa además en combinación con capecitabina (Xeloda®) como un análogo de 5-FU activo por vía oral. Este análogo en combinación con irinotecán fue bien tolerado y más conveniente que las combinaciones intravenosas de irinotecán y 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratado previamente en un ensayo clínico de fase I/II, véase Rea DW et al. Una forma de dosificación oral sólida de irinotecán ofrece la posibilidad de un régimen de dosis basado en comprimidos "CAPIRI" del tratamiento "FOLFIRI" debido a la presencia de capecitabina como una  
15 formulación de comprimido oral de 5-FU.

#### Referencias

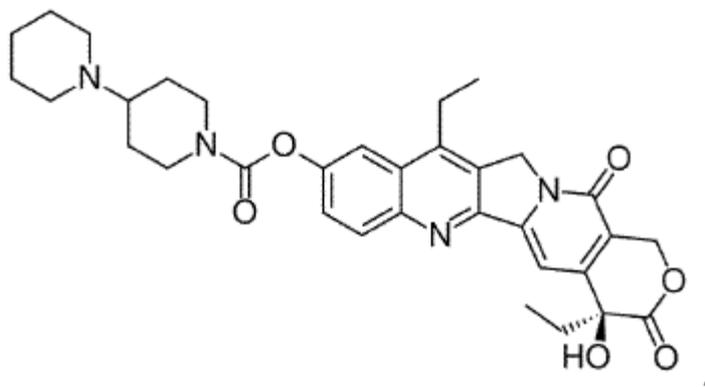
1. Chabot RG.: Pharmacokinet., 33 (4): 245-259 (1997)
2. Moiseyenko, V et al.: Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings. 28; No. 15 suppl., Abstract e14109 (2010)
- 20 3. Allegrini G et al.: Br. J Cancer 98; 1312-1319 (2008)
4. Perez EA et al.: J Clin Oncol 22; 2849-2855 (2004)
5. Carmen Phillips: NCI Cancer Bulletin, June 27, 2006, Volume 3/Number 26.
6. Kuppens et al.: Clinical Colorectal Cancer 4(3): 163-180 (2004)
7. Drengler RL et al: J. Clin Oncol 17; 685-696 (1999)
- 25 8. Radomski et al: Proc Am Soc Oncol 19; Abstr. 2329 ((2000)
9. Furman et al: J Clin Oncol 24; 563-570 (2006)
10. Dumez et al. Annals of Oncology 17; 1158-1165, (2006)
11. Pitot HC et al. Cancer Chemother Pharmacol 58; 165-172 (2006)
12. Sharma S et al. Proc Am Soc Oncol 103a; Poster Abstr. 407 (2001)
- 30 13. Schoemaker er al. Proc. Am Soc Clin Oncol 20; 75a, (2001)
14. Goff et al. Invest New Drugs 30; 290-298 (2012)
15. Berlin et al. Proc Am Soc Clin Oncol 130; Abstr 521 (2001)
16. Kuppens et al. Clin Cancer research 12; 3774-3781 (2006)
17. Soepenberget al. Clin Cancer Res 11; 1504-1511 (2005)
- 35 18. Rea DW et al. Annals of Oncology; 16: 1123-1132 (2005).

#### Resumen de la invención

40 Los presentes inventores se han dado cuenta de que una combinación de una mezcla de vehículo y surfactante no iónico en la que el irinotecán se solubiliza y procesa en una composición sólida que luego se recubre entéricamente logra una alta biodisponibilidad oral de irinotecán y al mismo tiempo una baja variabilidad en la absorción en un mamífero, en particular un sujeto humano y por lo tanto haciéndolo apropiado como producto farmacológico del medicamento de estrecho margen irinotecán. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden, tras la administración oral a un sujeto humano, presentar una biodisponibilidad (medida por área bajo la curva, AUC) de al menos 8%, tal como al menos 10% o al menos 15% del observado después de la administración intravenosa de una

dosis equivalente de irinotecán (por ejemplo, CAMPTOSAR® (US FDA NDA No. 020571) cuando se midió bajo las mismas condiciones.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende un compuesto de fórmula (I)



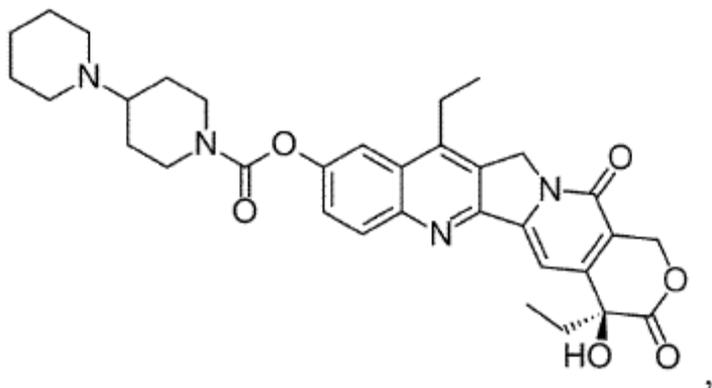
5

como una base libre o una sal del mismo, en la que el compuesto de fórmula (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico en la que el compuesto de fórmula I está en un núcleo sólido, que comprende desde 0.5% a 50% en peso del compuesto de fórmula I. Preferiblemente, la composición se recubre con un recubrimiento entérico. Por lo general, la composición es una composición farmacéutica.

10 El compuesto de fórmula (I) como se usa en este documento está destinado a cubrir cualquier forma, ya sea en forma cristalina o amorfa, y está destinado a cubrir la base libre así como sus sales, que incluyen una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando está en forma cristalina, el compuesto (I) puede estar en forma anhidra así como hidratada. De este modo, el "compuesto de fórmula (I)" o "compuesto (I)" usado indistintamente en este documento, abarca todas las formas del compuesto (I) así como también sus sales o bases. La sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido.

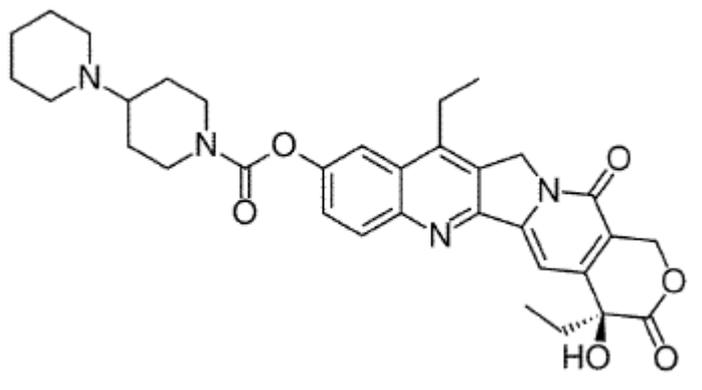
15

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida, que comprende un compuesto de fórmula (I)



20 como una base libre o una sal del mismo, en la que el compuesto de fórmula (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico en la que el compuesto de fórmula I está en un núcleo sólido, que comprende desde 0.5% a 50% en peso del compuesto de fórmula I, para uso en el tratamiento de un cáncer en un mamífero que lo necesite. Preferiblemente, la composición está recubierta con un recubrimiento entérico. Por lo general, el cáncer se selecciona entre el carcinoma colorrectal metastásico, el cáncer de mama metastásico (mBC) y el cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC).

25 No es parte de la invención un método de preparación de una composición sólida, tal como una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I)

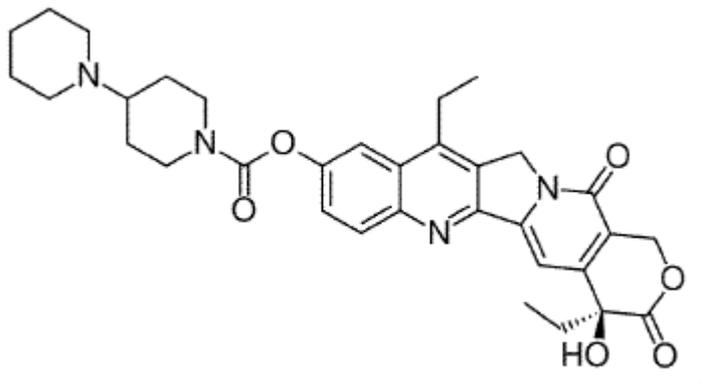


5 como una base libre o una sal del mismo, en la que el compuesto (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico caracterizado por las etapas de (a) solubilizar el compuesto de fórmula I como una base libre o una sal del mismo en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico, (b) preparar la composición sólida que comprende el compuesto (I) solubilizado en la mezcla que comprende el vehículo y el surfactante no iónico, y (c) recubrir opcionalmente la composición con un recubrimiento entérico. Preferiblemente, la composición está recubierta con un recubrimiento entérico.

Otros objetos y ventajas de la presente invención aparecerán a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Descripción de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende un compuesto de fórmula I



15 como una base libre o una sal del mismo, en la que el compuesto de fórmula (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico en la que el compuesto de fórmula I está en un núcleo sólido, que comprende desde 0.5% a 50% en peso del compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico sistemático: (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahydro-4-hidroxi-3,14-dioxo1H-pirano [3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il- [1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato. En Chemical Abstract (CAS) el nombre químico es: ácido [1,4'-bipiperidino]-1'-carboxílico, (4S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahydro-4-hidroxi-3, 14-dioxo-1H-pirano [3', 4': 6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-il éster. Por lo general, la composición sólida es una composición farmacéutica.

20 Como se usa en este documento, el término "solubilizado" significa que el compuesto de fórmula (I) como la base libre o una sal del mismo está abarcado en la mezcla del vehículo y el surfactante no iónico que hace que el compuesto sea más soluble en agua comparado con el compuesto en sí mismo. En general, los medios solubilizados se describen en: International Union of Pure and Applied Chemistry, "Compendium of Chemical Terminology" ("the Gold Book"), 2nd edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

25 En una realización adicional, el compuesto de fórmula I es la base libre. Por ejemplo, la base libre es anhidra o es un hidrato, preferiblemente anhidro.

En otra realización más, el compuesto de fórmula I es una sal. Por lo general, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, tal como la sal de clorhidrato. Por ejemplo, la sal es anhidra o es un hidrato, preferiblemente un trihidrato.

- 5 Para lograr una alta biodisponibilidad oral de irinotecán y al mismo tiempo una baja variabilidad en la absorción en un mamífero, la composición se recubre con un recubrimiento entérico. En proporción con la base libre del compuesto (I), una composición sin un recubrimiento entérico proporcionará una alta biodisponibilidad oral de irinotecán, y se cree que también proporciona una baja variabilidad en la absorción en un mamífero. Mientras que cuando se usa una sal del compuesto (I), el recubrimiento entérico proporcionará una baja variabilidad en la absorción en un mamífero.
- 10 Cuando el compuesto (I) es la base libre, una mezcla típica que comprende el vehículo y el surfactante no iónico comprende un componente de ácido graso de cadena larga o media saturado o insaturado como el vehículo y un surfactante soluble en agua con un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) superior a 9 como el surfactante no iónico.
- 15 Cuando el compuesto (I) es la sal, tal como la sal de HCl, una mezcla típica que comprende el vehículo y el surfactante no iónico comprende un componente de polietilenglicol como el vehículo y un surfactante soluble en agua con un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) superior a 9 como el surfactante no iónico.
- 20 Por lo general, el surfactante soluble en agua se selecciona de polietilenglicol succinato de vitamina E, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, aceite de ricino polioxilo 35, macroglicéridos de caprilocaproilo, hidroxistearato de polioxilo 15, éter oleico de polioxietileno 10, un tocoferol pegilado (por ejemplo, derivado de tocoferol polietilenglicol succinato, tal como vitamina E TPGS), un poloxámero, en el que poloxámeros útiles (también denominados copolímeros de bloques polioxipropileno-polioxietileno) incluyen, por ejemplo, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407 y otros copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tales como la serie Pluronic® y/o Tetronic™ disponible de BASF Corporation of Florham Park, NJ. Los copolímeros de bloques apropiados de la serie Pluronic™ incluyen polímeros que tienen un peso molecular de 3,000 o más tal como, por ejemplo, desde 4,000 a 20,000 y/o una viscosidad (Brookfield) de 200 a 4,000 cps tal como, por ejemplo, desde 250 a 3,000 cps. Los ejemplos apropiados incluyen Pluronic™ F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, y 25R8. Los copolímeros de bloques apropiados de la serie Tetronic™ incluyen polímeros que tienen un peso molecular de 8,000 o más tal como, por ejemplo, desde 9,000 a 35,000 y/o una viscosidad (Brookfield) desde 500 a 45,000 cps tal como, por ejemplo, desde 600 a 40,000. Las viscosidades dadas anteriormente se determinan a 60 °C para sustancias que son pastas a temperatura ambiente y a 77 °C para sustancias que son sólidas a temperatura ambiente.
- 25 En algunos casos, el vehículo y el surfactante no iónico se pueden seleccionar de un componente que sea tanto un vehículo como un surfactante no iónico. Por lo general, tal componente es polioxilglicéridos de lauroilo.
- 30 La composición sólida de la presente invención está recubierta entéricamente cuando el compuesto (I) es una sal, y opcionalmente está recubierto entéricamente cuando el compuesto (I) es la base libre. En una realización, el recubrimiento entérico es insoluble en el jugo gástrico y en el jugo intestinal por debajo de un pH predeterminado en un sujeto humano, pero es soluble en el jugo intestinal por encima de un pH predeterminado en el sujeto humano. Tal pH predeterminado se selecciona preferiblemente en un intervalo de 4.5 a 7, tal como de 5 a 6.5, por lo general, el pH predeterminado puede ser 5.5.
- 35 Por lo general, la composición de la presente invención comprende de 0.5% a 50% en peso del compuesto (I) (basado en el 100% del peso total de la composición sin el recubrimiento entérico), tal como del 2% al 30% en peso del compuesto (I), tal como de 2% a 15% en peso del compuesto (I), tal como desde 2% a 8% en peso del compuesto (I). Cuando el compuesto (I) es la base libre, se prefiere que la composición de la presente invención comprenda desde 3% a 8%, tal como de 3% a 5%, en peso del compuesto (I). Cuando el compuesto (I) es la sal, por lo general la sal de HCl, se prefiere que la composición de la presente invención comprenda desde 4% a 8%, tal como desde 4% a 6%, en peso del compuesto (I) .
- 40 La composición de la presente invención comprende el compuesto (I) en una cantidad desde 0.5 mg a 150 mg (calculado en base al contenido de la base libre del compuesto (I)). En una realización adicional, el compuesto (I) está presente en una cantidad de 1 a 100 mg, por ejemplo, el compuesto (I) está presente en una cantidad desde 2 mg a 80 mg, desde 4 mg a 70 mg, o desde 25 mg a 60 mg. Por lo general, el compuesto (I) está presente en una cantidad de 60 mg, 30 mg, 15 mg o 7.5 mg.
- 45 En una realización adicional, el vehículo se selecciona de un ácido graso de cadena larga o media saturado o insaturado. Preferiblemente, el ácido graso de cadena larga o media saturado o insaturado contiene desde 8 a 24 átomos de carbono, tal como desde 8 a 20 átomos de carbono, tal como desde 16 a 18 átomos de carbono.
- 50 En otra realización más, el vehículo se selecciona de un ácido graso de cadena media saturado o insaturado. Por lo general, el ácido graso de cadena media contiene de 8-12 átomos de carbono, tal como ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10) o ácido láurico (C12).
- 55 En una realización adicional, el vehículo se selecciona de un ácido graso de cadena larga saturado o insaturado. Por lo general, el ácido graso de cadena larga contiene de 14-24 átomos de carbono, como ácido linoleico (18:2), ácido oleico (18:1), ácido palmítico (16:0), ácido palmitoleico (C16:1), ácido linolénico (18:3) y ácido esteárico (18:0), y mezclas de

los mismos, en los que el primer número entre paréntesis se refiere al número de átomos de carbono en la cadena de ácidos grasos, y el segundo número se refiere al grado de insaturación .

5 En otra realización más, el vehículo se selecciona de un polietilenglicol (PEG). Por lo general, el PEG se selecciona de un PEG que tiene un peso molecular promedio de al menos 1000, por ejemplo, al menos 3000, al menos 4000, o al menos 6000, tal como desde 1500 a 35000, por ejemplo, desde 8000 a 20000, preferiblemente el PEG es PEG 6000.

En una realización adicional, el vehículo se selecciona de una mezcla de un ácido graso de cadena larga o media saturado o insaturado y un polietilenglicol (PEG).

10 Cuando el vehículo se selecciona de un PEG, por lo general está presente en una cantidad desde 20 a 60% p/p, tal como desde 25 a 50% p/p o de 25 a 40% p/p, tal como 25 % p/p basado en el peso total de la composición sin el recubrimiento entérico. Por lo general, el PEG está presente en una cantidad desde 20 a 30% p/p cuando se mezcla PEG y poloxámero, tal como 25% p/p, o desde 30 a 40% p/p cuando se mezclan PEG y TPGS, tal como 37 % p/p.

En otra realización más, el surfactante no iónico se selecciona de un poloxámero y un tocoferol pegilado.

Cuando el surfactante no iónico se selecciona de un tocoferol pegilado, se selecciona por lo general de un derivado de succinato de polietilenglicol de tocoferol, tal como un succinato de polietilenglicol de Vitamina E.

15 Cuando el surfactante no iónico se selecciona de un poloxámero, se selecciona por lo general de poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407 y otros copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno tales como las series de Pluronic® y/o Tetronic™ disponibles de BASF Corporation of Florham Park, NJ, tal como poloxámero 188.

20 Cuando el surfactante no iónico se selecciona de un poloxámero, está presente por lo general en una cantidad desde 0.5 a 25% p/p, tal como desde 5 a 20% p/p o desde 10 a 20% p/p (basado en el 100% del peso total de la composición sin el recubrimiento entérico).

25 En una realización adicional, la mezcla del vehículo y el surfactante es una mezcla de PEG y un surfactante polimérico hidrófilo. Por lo general, tal surfactante es un poloxámero. El PEG y el surfactante polimérico hidrófilo están presentes por lo general en una proporción (en una base peso/peso) desde 1:3 a 10:1, desde 1:1 a 5:1, desde 3:2 a 4:1 o desde 2:1 a 3:1, tal como en una proporción de 3:2 (en una base peso/peso). Preferiblemente, el PEG se selecciona desde PEG 6000 y el surfactante polimérico hidrófilo se selecciona desde poloxámero 188 en una proporción en peso desde 2:1 a 3:1, tal como desde 2:1 a 2.5:1, tal como 3:2.

30 En otra realización más, la mezcla del surfactante y el vehículo es una mezcla de un tocoferol pegilado y un ácido graso de cadena larga, por ejemplo ácido palmítico. Por lo general, el tocoferol pegilado y el ácido graso de cadena larga, por ejemplo, el ácido palmítico está presente en la proporción (en una base peso/peso) desde 1:3 a 10:1, desde 1:1 a 5:1, desde 3:2 a 4:1 o desde 2:1 a 3:1, tal como en una proporción de 5.5:1 (en una base de peso/peso). En una realización, el ácido graso de cadena larga es ácido palmítico y el tocoferol pegilado es vitamina E TPGS en una proporción en peso de 2:1 a 3:1, tal como desde 2:1 a 2.5:1, tal como 5.5:1.

35 En otra realización, la mezcla del vehículo y el surfactante es una mezcla de un PEG y un tocoferol pegilado, tal como una mezcla de PEG 6000 y vitamina E TPGS en una proporción en peso de 6:4 a 20:1, tal como desde 3:1 a 10:1, tal como 5.5:1.

40 Cuando la composición de la presente invención es una composición farmacéutica, puede contener otros excipientes de acuerdo con la práctica general común dentro de la formulación de productos farmacéuticos sólidos. De este modo, la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, agentes cargas, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, potenciadores, agentes humectantes, surfactantes, antioxidantes, sequestrantes de metales, agentes de ajuste del pH, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, agentes reguladores, agentes quelantes, agentes estabilizantes, agentes colorantes, agentes formadores de complejos, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, agentes potenciadores de la absorción, agentes modificadores de liberación, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, humectantes y agentes edulcorantes. Cada uno de estos excipientes constituye realizaciones individuales y se puede añadir a cualquiera de las reivindicaciones en cualquier combinación apropiada.

45 Los ejemplos de agentes de carga, diluyentes y/o aglutinantes apropiados incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolosa SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como por ejemplo los grados 4,000 cps de Methocel E y Metolosa 60 SH, los grados de 4,000 cps de Methocel F y Metolosa 65 SH, los grados de 4,000, 15,000 y 100,000 cps de Methocel K; y los grados 4,000, 15,000, 39,000 y 100,000 de Metolosa 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tales como, por ejemplo,

5 Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (que incluyen almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, hidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio y colágeno.

Los ejemplos de secuestrantes de metales incluyen, pero no se limitan a, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, EDTA y sus sales, y DPTA (ácido dietilentriaminopentaacético) y sus sales.

10 Los ejemplos de diluyentes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y azúcar.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, agar, carragenano cálcico, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona y almidón pregelatinizado.

15 Los ejemplos de deslizantes y lubricantes incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, alquilsulfatos, benzoato de sodio y acetato de sodio.

20 Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol y TPGS u otros derivados de tocoferol. La concentración de un antioxidante y/o un agente estabilizante en el comprimido puede ser, por ejemplo, desde 0.1% p/p a 5% p/p (basado en 100% del peso total del comprimido sin carga).

25 Por lo general, la composición de la presente invención es una composición farmacéutica oral sólida que comprende un núcleo sólido y un recubrimiento entérico y tal núcleo sólido se selecciona por lo general de uno cualquiera de un núcleo de comprimido, núcleo de cápsula, núcleo de pella o núcleo de gránulo. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona de un comprimido. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona de una cápsula. En una realización adicional, la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona de una pella. En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona de un granulado.

35 La preparación de las composiciones farmacéuticas se puede lograr mediante diferentes procedimientos conocidos para la persona experta. La etapa clave del procedimiento es la formación de los gránulos, que contienen el ingrediente activo en forma solubilizada o dispersa. Los granulados se pueden producir mediante diferentes procedimientos de granulación para lograr las formulaciones proporcionadas, por ejemplo, mezcla de alto cizallamiento, granulación por pulverización, secado por pulverización, extrusión por fusión en caliente y vaciado seguido de molienda: La mezcla de vehículos y surfactantes se funde (por lo general a 75 °C) y se añade hidroxitolueno butilado. El ingrediente activo (base de irinotecán o clorhidrato de irinotecán) se añade luego a la mezcla del vehículo y se disuelve (base de irinotecán) o se dispersa (clorhidrato de irinotecán). La lactosa monohidrato se transfirió al equipo de granulación para servir como portador para el vehículo. El vehículo activo fundido se vierte lentamente o se pulveriza sobre el monohidrato de lactosa para formar gránulos mientras se enfría. Para la extrusión por fusión en caliente, el procedimiento será diferente ya que todos los excipientes se mezclan, calientan y extruyen. Los gránulos producidos se mezclan con excipientes extragranulares durante 10 minutos y se añade el siguiente lubricante y se mezcla durante cinco minutos. La mezcla se puede comprimir en comprimidos o rellenar en cápsulas de cubierta dura.

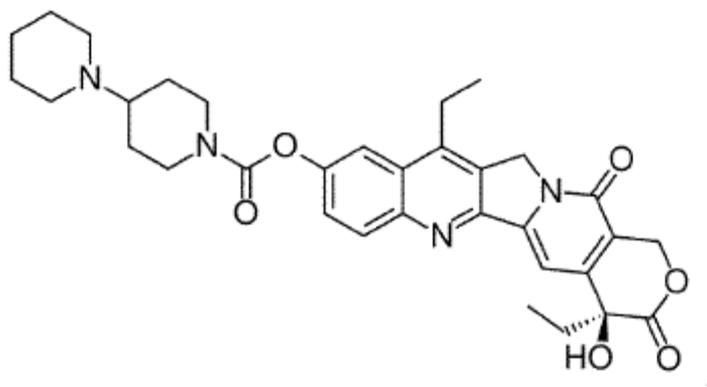
45 Cuando la composición farmacéutica es un comprimido, el comprimido sólido, el núcleo es por lo general un comprimido preparado por compresión o moldeado que tiene una dureza desde 20 N a 150 N.

En otra realización más de la presente invención, la mezcla se carga en el núcleo sólido. Por lo general, el compuesto de fórmula I se disuelve en la mezcla y se carga en el núcleo sólido.

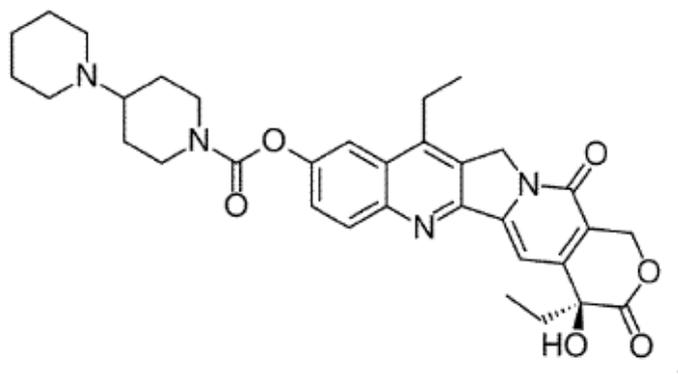
50 En una realización adicional, la composición farmacéutica de la presente invención puede disolver el compuesto (I) tras la dispersión en 900 ml de solución reguladora de fosfato 0.5 M a pH = 8.0, por lo que se encuentra más de 1.5 veces el compuesto (I) en solución en comparación con el compuesto disperso (I) solo después de 60 a 180 minutos.

En otra realización más, la composición farmacéutica de la presente invención puede disolver el compuesto (I) tras la dispersión en 900 ml de solución reguladora de fosfato 0,5M a pH = 8,0, por lo que se encuentran más de 2.0 veces el compuesto (I) en solución en comparación con el compuesto disperso (I) solo después de 60 a 180 minutos.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende un compuesto de fórmula I



- 5 como una base libre o una sal del mismo, en la que el compuesto (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico en la que el compuesto de fórmula I está en un núcleo sólido, que comprende desde 0.5% a 50% en peso del compuesto de fórmula I, para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que lo necesita. Preferiblemente, la composición está recubierta con un recubrimiento entérico. En realizaciones adicionales, el cáncer se selecciona entre carcinoma colorrectal metastásico, cáncer de mama metastásico (mBC), cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) u otra indicación de cáncer sensible a la actividad antitumoral de irinotecán. En otra realización más, la composición se administra diariamente durante al menos 5 dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup> dentro de un ciclo de tratamiento. En una realización adicional, la composición se administra cada dos días durante al menos 5 dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup> dentro de un ciclo de tratamiento. En otra realización más, la composición se administra una o dos veces al día. Por lo general, la dosificación diaria es de 5 a 200 mg/m<sup>2</sup>, tal como de 10 a 150 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, tal como de 30 a 100 mg/m<sup>2</sup>.
- 10
- 15 No es parte de la invención un método de preparación de una composición que comprende un compuesto de fórmula I



- 20 como una base libre o una sal de la misma, en la que el compuesto (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico; y en el que la composición está opcionalmente recubierta con un recubrimiento entérico caracterizado por las etapas de (a) solubilizar el compuesto de fórmula I como una base libre o una sal del mismo en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico, (b) preparar la composición sólida que comprende el compuesto (I) solubilizado en la mezcla que comprende el vehículo y el surfactante no iónico como un granulado, y opcionalmente comprimir el granulado en un comprimido o llenar una cápsula con el granulado, y (c) opcionalmente recubrir la composición con un recubrimiento entérico. Preferiblemente, la composición está recubierta con un recubrimiento entérico.

25 Definiciones

El término "sal de adición de ácido" pretende incluir "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" que indica sales que no son perjudiciales para el paciente. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos apropiados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico,

5 etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 66, 2, (1977) que se incorpora en este documento como referencia.

10 El término "HLB" o "valor de HLB" de un surfactante se refiere al equilibrio hidrófilo-lipófilo y es una medida del grado en que es hidrófilo o lipófilo, determinado calculando valores para las diferentes regiones de la molécula. Para surfactantes no iónicos, el  $HLB = 20 \cdot M_h/M$ , donde M es la masa molecular de la molécula completa y  $M_h$  es la masa molecular de la porción hidrófila de la molécula. Un valor de HLB de 0 corresponde a una molécula completamente lipofílica/hidrofóbica, y un valor de 20 corresponde a una molécula completamente hidrófila/lipofílica.

El término "mamífero" o "sujeto mamífero" como se usa en este documento (son intercambiables) se refiere a todo tipo de mamíferos, tales como humanos, caballos, cerdos, perros, gatos, ovejas, etc.

15 Como se usa en este documento, un "recubrimiento entérico" es una barrera aplicada a la medicación oral que controla la ubicación en el sistema digestivo donde se absorbe. La mayoría de los recubrimientos entéricos funcionan presentando una superficie que es estable al pH altamente ácido que se encuentra en el estómago, pero se descompone rápidamente a un pH menos ácido (relativamente más básico). Por ejemplo, no se disolverán en los jugos ácidos del estómago (pH ~ 3), pero lo harán en el ambiente alcalino (pH 7-9) presente en el intestino delgado. Los materiales usados para recubrimientos entéricos incluyen ácidos grasos, ceras, goma laca, plásticos y fibras vegetales. A veces se añade la abreviatura "EC" junto al nombre del fármaco para indicar que tiene un recubrimiento entérico. Por 20 lo general, la composición de los recubrimientos es copolímeros de acrilato de metilo y ácido metacrílico, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato de hidroxipropil metil celulosa succinato (succinato de acetato de hipromelosa), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de metacrilato de metilo y ácido metacrílico, alginato de sodio y ácido esteárico.

Todos los encabezados y subtítulos se usan en este documento por conveniencia.

25 Cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

30 La enumeración de intervalos de valores en este documento solo pretende servir como un método corto para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo, salvo que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si fuera recitado individualmente en este documento. A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en este documento son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los valores de ejemplo exactos proporcionados con respecto a un factor o medida particular se pueden considerar también para proporcionar una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente", cuando sea apropiado )

35 Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden apropiado, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

Los términos "un" y "uno" y "el" y los referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención se interpretarán para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. De este modo, "un", "uno" y "el" pueden significar al menos uno, o uno o más.

40 El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un ejemplo de lenguaje (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento, está destinado simplemente a iluminar mejor la invención.

La cita e incorporación de los documentos de patente en este documento se hace solo por conveniencia y no refleja ninguna vista de la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.

45 La descripción en este documento de cualquier aspecto o realización de la invención usando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos está destinado a proporcionar soporte para un aspecto similar o realización de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o contradiga claramente el contexto (por ejemplo, una composición descrita en este documento que comprende un elemento particular debe ser entendida como también describir una composición que consiste en ese elemento, a 50 menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente con el contexto).

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del tema citado en los aspectos o las reivindicaciones presentados en este documento en la máxima medida permitida por la ley aplicable.

## ES 2 680 444 T3

Las características descritas en la descripción anterior pueden ser, tanto por separado como en cualquier combinación de las mismas, material para realizar la invención en diversas formas de la misma.

### Ejemplos

La descripción adicional de la presente invención se realizará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

#### 5 Ejemplo 1: Preparación de formulaciones orales

Las formulaciones de comprimidos de irinotecán oral se prepararon con las composiciones mostradas en la tabla 1 a la tabla 7. Las composiciones se dan para una potencia de irinotecán equivalente a 7.5 mg de base de irinotecán pero también se podrían haber ajustado en todas las otras potencias de irinotecán ajustando los pesos de los comprimidos.

Formulación oral P01:

#### 10 La composición del comprimido se da en la tabla 1

Tabla 1. Composición de P01

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Base de irinotecán	Ingrediente activo	7.5	3.55
Ácido palmítico	Vehículo	78.61	37.26
Succinato de polietilenglicol de Vitamina E	Vehículo/surfactante	13.87	6.58
Lactosa monohidrato malla 200	Portador	66.67	31.60
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0.02	0.01
Celulosa microcristalina	Aglutinante/agente de carga	26.40	12.50
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	15.83	7.50
Estearato de magnesio	Lubricante	2.11	1.00
Total		210.98	100.0

#### 15 Se disolvió la base de irinotecán en ácido palmítico fundido y succinato de polietilenglicol de Vitamina E (75 °C), y se granuló con monohidrato de lactosa usando hidroxitolueno butilado como antioxidante. El granulado se mezcló con celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio durante 10 minutos. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se realizó la mezcla durante 30 segundos. La mezcla se comprimió en comprimidos con un peso de comprimido de 211 mg y una dureza de 65 N.

Formulación oral P02:

La composición del comprimido se da en la tabla 2.

#### 20

Tabla 2 Composición de P02

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Base de irinotecán	Ingrediente activo	7.5	4.14
Lactosa, secada por pulverización	Agente de carga	128.77	71.14
Celulosa microcristalina	Aglutinante/agente de carga	42.92	23.71
Estearato de magnesio	Lubricante	1.81	1.00
Total		181.00	100.0

## ES 2 680 444 T3

La base de irinotecán se mezcló con celulosa microcristalina durante 10 minutos. Se añadió lactosa y se repitió la mezcla. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se realizó la mezcla durante 30 segundos.

La mezcla se comprimó en comprimidos con un peso de comprimido de 181 mg y una dureza de 65 N.

### 5 Formulación oral P03:

La composición de comprimido se da en la tabla 3.

Tabla 3 Composición de PO3

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Clorhidrato de irinotecán, 3H <sub>2</sub> O	Ingrediente activo	8.66	4.76
Lactosa, secada por pulverización	Agente de carga	128.64	70.68
Celulosa microcristalina	Aglutinante/agente de carga	42.88	23.56
Estearato de magnesio	Lubricante	1.82	1.00
Total		182.00	100.0

10

Se mezcló clorhidrato de irinotecán con celulosa microcristalina durante 10 minutos. Se añadió lactosa y se repitió la mezcla. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se realizó la mezcla durante 30 segundos. La mezcla se comprimó en comprimidos con un peso de comprimido de 182 mg y una dureza de 80 N.

Formulación oral P04:

La composición del comprimido se da en

la tabla 4

15

Tabla 4 Composición de PO4

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Clorhidrato de irinotecán, 3H <sub>2</sub> O	Ingrediente activo	8.66	4.14
Polietilenglicol 6000	Vehículo	54.17	25.92
Poloxámero 188	Vehículo/surfactante	36.11	17.28
Lactosa malla 200	Portador	65.96	31.56
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0.02	0.01
Celulosa microcristalina	Aglutinante/agente de carga	26.33	12.60
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	15.68	7.50
Estearato de magnesio	Lubricante	2.09	1.00
Total		209.0	100.0

## ES 2 680 444 T3

5 El clorhidrato de irinotecán se dispersó en polietilenglicol 6000 y poloxámero 188 (75°C) fundidos, y se granuló con monohidrato de lactosa usando hidroxitolueno butilado como antioxidante. El granulado se mezcló con celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio durante 10 minutos. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se realizó la mezcla durante 30 segundos. La mezcla se comprimió en comprimidos con un peso de comprimido de 209 mg y una dureza de 52 N.

Formulación oral P05:

La composición de comprimido se da en la tabla 5.

Tabla 5 Composición de P05

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Clorhidrato de irinotecán, 3H <sub>2</sub> O	Ingrediente activo	8.66	4.14
Polietilenglicol 6000	Vehículo	76.74	36.72
Succinato de polietilenglicol de Vitamina E	Vehículo/surfactante	13.54	6.48
Lactosa malla 200	Portador	65.96	31.56
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0.02	0.01
Celulosa microcristalina	Aglutinante/agente de carga	26.33	12.60
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	15.68	7.50
Estearato de magnesio	Lubricante	2.09	1.00
Total		209.0	100.0

10 El clorhidrato de irinotecán se dispersó en polietilenglicol 6000 y succinato de polietilenglicol de Vitamina E (70°C) fundidos, y se granuló con monohidrato de lactosa usando hidroxitolueno butilado como antioxidante. El granulado se mezcló con celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio durante 10 minutos. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se realizó la mezcla durante 30 segundos. La mezcla se comprimió en comprimidos con un peso de comprimido de 209 mg y una dureza de 50 N.

15 Formulación oral P06:

La composición de la solución se da en la tabla 7.

Tabla 6 Composición de P06

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Clorhidrato de irinotecán, 3H <sub>2</sub> O	Ingrediente activo	8.66	4.14
Lauroil polioxil-32 glicéridos	Vehículo/surfactante	90.28	43.20
Lactosa malla 200	Portador	65.96	31.56
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0.02	0.01
Celulosa microcristalina	Aglutinante/agente de carga	26.33	12.60
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	15.68	7.50
Estearato de magnesio	Lubricante	2.09	1.00
Total		209.0	100.0

5 El clorhidrato de irinotecán se dispersó en glicéridos de lauroil polioxil-32 fundidos (60 °C), y se granuló con lactosa monohidrato usando hidroxitolueno butilado como antioxidante. El granulado se mezcló con celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio durante 10 minutos. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se realizó la mezcla durante 30 segundos. La mezcla se comprimió en comprimidos con un peso de comprimido de 209 mg y una dureza de 50 N.

Procedimientos de granulación

Las composiciones indicadas de granulados se pueden producir mediante diferentes procedimientos de granulación para conseguir las formulaciones proporcionadas, por ejemplo, mezcla de alto cizallamiento, granulación por pulverización, secado por pulverización y extrusión por fusión en caliente.

10 Las formulaciones de comprimidos proporcionadas se granularon todas mediante mezcla de alto cizallamiento: la mezcla de vehículos y surfactantes se fundió (por lo general a 75 °C) y se añadió hidroxitolueno butilado. El ingrediente activo (base de irinotecán o clorhidrato de irinotecán) se añadió luego a la mezcla del vehículo y se disolvió (base de irinotecán) o se dispersó (clorhidrato de irinotecán). La lactosa monohidrato se transfirió al mezclador de alto cizallamiento y el vehículo activo fundido se vertió lentamente sobre el monohidrato de lactosa para formar gránulos  
15 mientras se enfriaba el recipiente mezclador con agua fría en la camisa. Los granulados producidos se tamizaron a través de un tamiz giratorio, tamaño 2388.

Las formulaciones de cápsulas se podrían lograr a partir de las formulaciones anteriores llenando los granulados producidos en cápsulas de cubierta dura seguido de recubrimiento entérico.

20 Las formulaciones en polvo (gránulos) se podrían lograr a partir de las formulaciones anteriores mediante recubrimiento entérico de los granulados producidos, seguido del llenado en bolsitas.

Formulación oral P07:

La composición de la solución se da en la tabla 7.

Tabla 7 Composición de P07

Ingrediente	Función	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Base de irinotecán	Ingrediente activo	7.50	7.50
Ácido oleico	Vehículo	77.08	77.08
Succinato de polietilenglicol de Vitamina E	Vehículo/surfactante	15.40	15.40
Hidroxitolueno butilado	Antioxidante	0.02	0.02
Total		100 mg	100.0

25 Se disolvió la base de irinotecán en ácido oleico y succinato de polietilenglicol con vitamina E (60°C) fundidos, y se añadió hidroxitolueno butilado como antioxidante.

La solución se cargó en cápsulas de gelatina o núcleos de comprimido cargables.

Recubrimiento de película

30 Las formulaciones de comprimidos se recubrieron con una película con un subrecubrimiento seguido de recubrimiento entérico. El propósito del subrecubrimiento fue permitir una mejor adhesión del recubrimiento entérico. La composición del subrecubrimiento se proporciona en la tabla 8 (aumento de peso del 5%) y recubrimiento entérico en la tabla 9 (aumento de peso del 7%).

Se realizaron recubrimientos de película en un equipo de recubrimiento convencional (lecho fluido) con los parámetros de recubrimiento recomendados por el proveedor de formulaciones de película.

35 Tabla 8 Subrecubrimiento

Ingrediente	Función	Cantidad (%)
-------------	---------	--------------

Opadry AMB OY-B-28920	Formulación de película	15.0
Agua purificada	Solvente	85.0
Total		100.0

Tabla 9 Recubrimiento entérico

Ingrediente	Función	Cantidad (%)
Acryl EZE blanco	Formulación de película	20,0
Dimeticona	Agente antiadherente	0.02
Trietilcitrate	Plastificante	2.0
Agua purificada	Solvente	77.98
Total		100.0

Ejemplo 2: Estudio farmacocinético de dosis única en cerdo BAMA

5 Se realizó un estudio farmacocinético de dosis única en cerdos BAMA para estudiar las propiedades farmacocinéticas de irinotecán después de la administración oral de dos formas de dosificación sólidas orales. El diseño del estudio fue un diseño aleatorio, equilibrado y de grupos paralelos. Cada formulación fue probada en un total de seis cerdos BAMA.

Se probaron dos formas de dosificación oral sólidas llamadas P01, P02 formuladas con base de irinotecán. La composición de las formulaciones P01 y P02 fue como se describe en el ejemplo 1.

10 Un día antes de la dosificación, los perros fueron privados de alimento desde la tarde retirando el comedero. La comida se reanudó a las 8 horas después de la dosis. Se midió el pH del estómago gástrico antes de la administración de las formas de dosificación oral sólidas.

15 Cada animal recibió totalmente seis (6) comprimidos de 7.5 mg de irinotecán, esto es, 45 mg de irinotecán en total por cerdo, independientemente del peso correspondiente a un intervalo de 2.5 – 2.9 mg/kg o 81.3 – 90.2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Se usó un aplicador oral para administración peroral (administración PO) y el comprimido se colocó directamente sobre la entrada de la laringe del perro para asegurar que los comprimidos no se masticaran sino que se ingirieran como comprimidos enteros. Los animales recibieron 60 mL de agua inmediatamente después de la dosificación del comprimido para garantizar la dosificación oral completa.

20 Se toman muestras de sangre (aproximadamente ~ 0.5 mL) de cada animal en cada ocasión de dosificación en 10 puntos de tiempo hasta 24 horas después de la dosificación (0 (predosis); 1; 1.5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24h). Las muestras se colocarán en tubos que contengan EDTA (K2) y se almacenarán en un bloque de hielo hasta que se centrifuguen a 4 °C para obtener plasma dentro de los 15 minutos de la toma de muestras. Todas las muestras se almacenan a aproximadamente -70 °C hasta que se realizó el bioanálisis. El irinotecán y el metabolito activo SN38 se midieron. Al menos dos curvas estándar más 6 muestras de QC (duplicadas en cada concentración) se aplican durante el análisis de la muestra para cada análisis. El número real de curvas estándar y muestras de control de calidad depende de la cantidad de muestra desconocida.

30 Los parámetros PK se determinaron mediante un modelo no compartimental de herramienta de análisis no compartimental, el software Pharsight Phoenix WinNonlin® 6.2. Los parámetros farmacocinéticos calculados son, esto es, la exposición total, o el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC<sub>0-inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub>), la exposición máxima (C<sub>max</sub>), el tiempo hasta la exposición máxima (T<sub>max</sub>) y la vida media (t<sub>1/2</sub>). Los datos farmacocinéticos se proporcionan en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de irinotecán (base libre) después de la dosis oral de irinotecán a 45 mg/animal en cerdos BAMA machos en ayunas (N = 6)

Parámetros PK	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-final</sub>	AUC <sub>INF</sub>
---------------	------------------	------------------	------------------	------------------------	--------------------

Unidad	hr	ng/mL	hr	hr*ng/mL	hr*ng/mL
Tratamiento	Parámetros PK de irinotecán				
P01	5.00	127	10.9	1100	1238
P02	17.0	29.8	12.3	260	483

Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de dosis única en perros Beagle

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis única en perros Beagle para estudiar las propiedades farmacocinéticas de irinotecán después de la administración oral de formas de dosificación oral sólidas. El diseño del estudio fue un diseño de grupo aleatorizado, equilibrado, paralelo e incluyó doce perros Beagle. Cada formulación se probó en total cuatro perros.

Se probaron tres formas de dosificación oral sólidas llamadas P01, P04 y P05 y formuladas con respectivamente la base de irinotecán (P01) e irinotecán, clorhidrato, trihidrato (P04 y P05). La composición de las formulaciones P01, P04 y P05 fue como se describe en el ejemplo 1.

Un día antes de la dosificación, los perros fueron privados de alimento a partir de la tarde al retirar el comedero. La comida se reanudó a las 8 horas después de la dosis. La pentagastrina se dosificó por vía IM (6 µg/kg, 200 µg/mL en agua) 30 minutos antes de la administración de las formas de dosificación oral sólidas. Se administró pentagastrina para asegurar un pH bajo en el estómago del perro, que de otra manera no tendría un pH tan bajo como en los estómagos humanos. El pH gástrico se midió justo antes de la dosificación de pentagastrina y justo antes de la dosificación de irinotecán.

Cada animal recibió totalmente cuatro (4) comprimidos de 7.5 mg de irinotecán, esto es, 30 mg de irinotecán en total, que corresponden a un intervalo de 3.1 – 3.6 mg/kg o 60.8 – 67.6 mg/m<sup>2</sup> (superficie corporal = 0.1077 \* peso corporal<sup>2/3</sup>). Se usó un aplicador oral para peroral (administración de PO) y el comprimido se colocó directamente sobre la entrada de la laringe del perro para asegurar que los comprimidos no se masticaran sino que se ingirieran como comprimidos enteros. Los animales recibieron 100 mL de agua inmediatamente después de la dosificación del comprimido para asegurar que se recibió la dosis oral completa.

El procedimiento de muestreo de sangre así como los puntos temporales, el bioanálisis y el cálculo de los parámetros PK se determinaron como se describe en el ejemplo 2 anterior.

Los datos farmacocinéticos obtenidos se proporcionan en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11. Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos de irinotecán (base libre) y dos metabolitos (glucurónido SN-38 y SN-38 (SN-38G) después de la dosis oral de irinotecán a 30 mg/animal en perros Beagle machos en ayunas (N = 6)

Parámetros PK	Tmax	Cmax	t <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-final</sub>	AUC <sub>INF</sub>	AUC <sub>0-final</sub> (metabolito)/ AUC <sub>0-final</sub> (original)
Unidad	hr	ng/mL	hr	hr*ng/mL	hr*ng/mL	%
Grupo de tratamiento	Parámetros PK de irinotecán					
P01	2.58	1073	3.28	5989	6038	
P04	3.00	1216	3.27	8063	8138	
P05	2.58	1240	4.39	6888	7139	
Grupo de tratamiento	Parámetros PK de SN-38 total (suma de SN-38+SN-38G)					
P01	2.58	7.47	7.20	32.4	75.5	0.560
P04	4.67	9.67	8.27	71.7	132	0.913
P05	3.83	9.97	6.41	66.9	113	0.963

## ES 2 680 444 T3

Grupo de tratamiento	Parámetros PK de SN-38					
P01	2.58	5.05	4.31	23.2	34.9	0.372

Los coeficientes de variaciones (% CV) para las formulaciones de comprimidos P01, P04 y P05 fueron para  $C_{max}$  17.5%; 22.3% y 14.5%, respectivamente y fueron para  $AUC_{0-final}$  21.1%; 23.0% y 13.7%, respectivamente.

### Ejemplo 4

5 La forma de dosificación oral sólida denominada P01 se probó en un estudio combinado de toxicidad de dosis repetidas y farmacocinético y en perros Beagle. El diseño del estudio fue un estudio de grupo paralelo de 2 brazos que comparó la infusión IV de irinotecán con la administración oral del comprimido P01. Los animales se observaron diariamente durante un período de 3 semanas correspondiente a un ciclo de tratamiento.

10 El grupo 1 (n = 4) recibió una infusión única durante 60 min de irinotecán "Accord" de 350 mg de clorhidrato de irinotecán, trihidrato/m<sup>2</sup> correspondiente a 303 mg de irinotecán (como base libre)/m<sup>2</sup>. El grupo 2 (n=6) recibió un comprimido de P01 12 mg/animal una vez al día durante 14 días correspondientes a 23.69-26.38 mg de irinotecán (como base libre)/m<sup>2</sup>. Los animales del grupo 2 recibieron además una inyección intramuscular diaria de pentagastrina (6 µg/kg) 30 minutos antes del tratamiento oral con el comprimido de irinotecán para imitar el pH humano en el estómago durante el periodo de dosificación.

15 Se tomaron muestras de sangre farmacocinéticas a intervalos apropiados durante las primeras 24 después de la dosis en el día 1 para ambos grupos y además el día 5 y el día 14 para el grupo 2 (comprimido P01). Los datos se muestran en la tabla 12 y en la tabla 13 a continuación.

20 Después de la administración de comprimidos (Grupo 2), se observó la concentración plasmática máxima en los mismos puntos de tiempo (1.5 a 2 horas después de la dosificación) tanto para irinotecán como para SN-38. La vida media de irinotecán y SN-38 apareció aproximadamente a las 4 horas tanto después de la infusión como de la administración oral. No se observó acumulación, o solo muy modesta, de irinotecán después de la administración oral diaria durante 14 días.

Tabla 12. Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio después de la dosificación con infusión de irinotecán.

D/BSA (mg/m <sup>2</sup> )	T <sub>½</sub> (hr)	C <sub>0</sub> (ng/ml)	C <sub>0</sub> /D(ng/ml) / (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /D (ng/ml)/ (mg/m <sup>2</sup> )	AUC <sub>final</sub> (hr*ng/ml)	AUC <sub>INF</sub> (hr*ng/ml)	AUC <sub>INF</sub> /D (hr*ng/ml) / (mg/m <sup>2</sup> )	Cl (ml/hr/m <sup>2</sup> )	Vz (ml/m <sup>2</sup> )
303	3.8	8837	29.2	8868	29.3	44573	45179	149	7217	40091

25 Tabla 13. Resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio después de la dosificación con irinotecán como comprimidos

Día	D/BSA (mg/m <sup>2</sup> )	T <sub>½</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> /D (ng/ml)/ (mg/m <sup>2</sup> )	AUC <sub>0-24</sub> (hr*ng/ml)	AUC <sub>INF</sub> (hr*ng/ml)	AUC <sub>INF</sub> /D(hr*ng/ml)/ (mg/m <sup>2</sup> )	F	Ra
1	25.0	4.2	1.8	197	7.9	625	632	25.3	0.17	-
5	25.0	4.4	1.7	221	8.9	726	738	29.6	-	1.18
14	24.9	3.0	1.8	228	9.2	831	832	34.1	-	1.45

30 La biodisponibilidad oral de irinotecán se calculó en un 17%. La proporción de metabolitos de la conversión de SN-38 del compuesto original irinotecán fue mayor después de la administración oral que la infusión (0.37% y 0.27%, respectivamente). Esto indica que una parte de la conversión a SN-38 podría haber tenido lugar antes de que el fármaco alcanzara la circulación sistémica, probablemente en el intestino.

Se observaron vómitos y heces blandas, acuosas o con sangre/moco en los cuatro animales en relación con la infusión de animales en el grupo 1. En el grupo 2 (comprimidos P01) solo unas pocas incidencias de heces blandas, mucosas o

con sangre/moco se registraron durante el período de tratamiento. En general, los animales aumentaron de peso durante la duración del estudio (desde el día 1 hasta el día 22), sin embargo, la pérdida transitoria de peso corporal considerada relacionada con el tratamiento con irinotecán se registró en algunos animales en ambos grupos y principalmente para los animales tratados con infusión.

5 Tabla 14 Desarrollo en peso animal desde 21 días antes del tratamiento y hasta el final del ciclo de tratamiento de 3 semanas.

Día en estudio	Peso corporal medio infusión IV (kg)	Peso corporal medio tabletas P01 (kg)
Día -21	9.4	10.2
Día -14	9.5	10.0
Día -7	9.7	10.3
Día -3	9.8	10.4
Día 1	10.0	10.6
Día 4	9.5	10.5
Día 8	9.9	10.4
Día 15	10.2	10.6
Día 22	10.3	10.6

10 Para ambos grupos, se observaron cambios relacionados con los elementos de prueba tanto en hematología (glóbulos rojos y glóbulos blancos) como en parámetros de química clínica (electrolitos y creatinina). El efecto sobre los recuentos de glóbulos blancos fue el más afectado en los animales tratados con infusión IV de irinotecán (véase la tabla 15). Para los animales tratados con infusión IV de irinotecán, varios parámetros sanguíneos estaban por debajo del fondo normal especialmente para el día 4 y el día 8, pero todos regresaron al fondo normal en el día 22. Para el grupo 2 tratado con comprimidos P01, todos los valores estuvieron dentro del intervalo normal durante todo el periodo.

15 Tabla 15. Desarrollo en el recuento de glóbulos blancos (WBC) y neutrófilos antes del tratamiento y hasta el final del ciclo de tratamiento de 3 semanas.

Día en estudio	Infusión IV		Comprimidos P01	
	WBC (10x9/L)	Neutrófilos (10x9/L)	WBC (10x9/L)	Neutrófilos (10x9/L)
Precedente	10.15	6.75	12.08	7.88
Día 4	6.48	4.58	11.07	7.25
Día 8	7.33	4.20	10.67	7.27
Día 15	11.08	7.43	9.77	6.45
Día 22	9.60	6.73	11.30	7.58

Ejemplo 5

20 Se realizó una prueba de disolución en comprimidos del ejemplo 1. La disolución se realizó usando un sistema de disolución con paleta (USP2). El medio de disolución A fue HCl 0.1 N y el medio de disolución B fue solución reguladora de fosfato pH 6 con dodecil sulfato de sodio (SLS) al 1%. El medio de disolución A se preparó disolviendo 41 ml de ácido clorhidrato al 37% en 5 l de agua desionizada. El medio de disolución B se preparó disolviendo 136 g de fosfato de sodio monobásico en 20 l de agua desionizada y se ajustó a pH = 6 con aprox. 22 ml de NaOH 10 N. La disolución se llevó a cabo a 37 °C a 75 RPM. Se tomaron muestras a intervalos regulares y se filtraron a través de un filtro de 0.45 µm y se determinó la absorción a 359 nm mediante espectrometría UV. Se calculó la liberación de irinotecán en relación

## ES 2 680 444 T3

con la liberación después de 1 o 2 horas. La liberación de irinotecán a lo largo del tiempo se da en la tabla 16 y 17 a continuación para los 2 sistemas de disolución.

Tabla 16. Disolución de formulaciones de irinotecán en medio de disolución A (HCl 0.1 N). % de irinotecán en comprimido disuelto

	0 min	120 min
P01	0	0
P02	0	0
P03	0	Na
P04	0	0
P05	0	0

5

Tabla 17. Disolución de formulaciones de irinotecán en el medio de disolución B (solución reguladora de fosfato pH 6 con SLS al 1%). % de irinotecán en comprimido disuelto

	0 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
P01	0	na	43	na	66	86	100
P02	0	91	96	98	98	97	100
P03	0	89	94	97	98	98	100
P04	0	na	21	na	69	94	100
P05	0	na	33	na	67	95	101
na = no analizado							

### Ejemplo 6

10 El ensayo de disolución se realizó como una media de experimentos dobles en comprimidos del ejemplo 1 así como en los API usados en forma de la base libre o el clorhidrato de irinotecán trihidrato. La disolución se realizó usando un sistema de disolución con paleta (USP2). El medio de disolución fue 900 ml de solución reguladora de fosfato 0.5 M ajustado a pH = 8.0. El medio de disolución se preparó disolviendo 8.8 g/litro de dihidrato de hidrogenofosfato de dinatrio y se ajustó a pH = 8.0 con HCl al 30%. La disolución se llevó a cabo a 37 °C a 75 RPM. Se tomaron muestras a intervalos regulares y se determinó la absorción a 359 nm mediante espectrometría UV. Los comprimidos de irinotecán solubilizados (PO1, PO4 y PO5) y el comprimido de irinotecán no solubilizado (PO3) del ejemplo 1 se compararon con la liberación de la sustancia del fármaco irinotecán determinada usando las mismas condiciones de disolución que para los comprimidos. La proporción entre la liberación de irinotecán de la formulación del comprimido en relación con la liberación de irinotecán a partir de la sustancia del fármaco correspondiente solo como una medida de la solubilización relativa de la formulación del comprimido se proporciona en la tabla 18 a continuación a intervalos de tiempo regulares de hasta 180 minutos. La solubilización se debe medir después de que las composiciones hayan liberado todo el fármaco y se haya alcanzado un equilibrio, es decir, entre 60 minutos y 180 minutos.

Tabla 18. La proporción de solubilización para comprimidos experimentales en función del tiempo de disolución a pH = 8.0

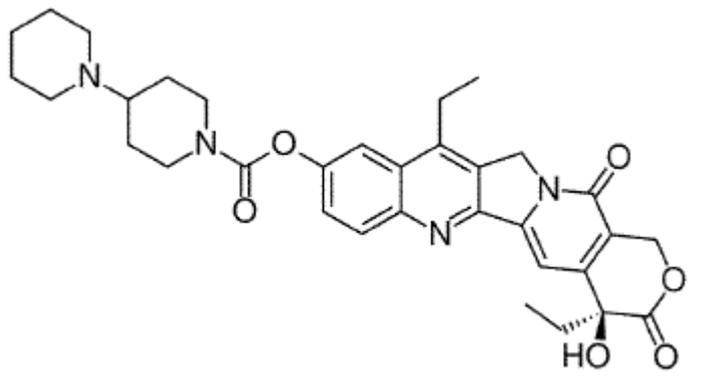
	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
PO3	1.6	1.2	1.3	1.3	1.3
PO4	1.5	2.2	2.4	2.3	2.2

# ES 2 680 444 T3

PO5	1.2	1.8	2.3	2.2	2.1
PO1	3.8	3.6	4.1	3.6	3.4

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral sólida que comprende un compuesto de fórmula I



5 como una base libre o una sal de la misma, en la que el compuesto de fórmula (I) se solubiliza en una mezcla que comprende un vehículo y un surfactante no iónico, en la que el compuesto de fórmula I está en un núcleo sólido, que comprende desde 0.5% a 50% en peso del compuesto de fórmula I.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I es la base libre.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que el compuesto de fórmula I es un hidrato.

10 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición sólida está recubierta con un recubrimiento entérico.

5. La composición de la reivindicación 2, en la que la mezcla comprende un componente de ácido graso de cadena larga o media saturado o insaturado y un surfactante soluble en agua con un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) superior a 9.

15 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que la mezcla comprende un componente de polietilenglicol y un surfactante soluble en agua con un valor de HLB superior a 9.

7. La composición de la reivindicación 6 en la que el surfactante soluble en agua se selecciona de poloxámero, vitamina E, polietilenglicol succinato, polioxilglicéridos de lauroilo, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino polioxil 35, caprilcaproilo macrogol glicéridos, polioxil 15 hidroxistearato, éter de oleilo polioxietileno 10.

20 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el recubrimiento entérico es insoluble en el jugo gástrico y en el jugo intestinal por debajo de un pH predeterminado en un sujeto humano, pero soluble en el jugo intestinal por encima de un pH predeterminado en el sujeto humano, en la que el pH se selecciona en un intervalo de 4.5 a 7.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende desde 2% a 8% en peso del compuesto de fórmula I.

25 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el vehículo se selecciona de un ácido graso de cadena larga o media saturado o insaturado que contiene desde 8 a 24 átomos de carbono.

30 11. La composición de la reivindicación 10, en la que el ácido graso de cadena larga se selecciona de ácido linoleico (18:2), ácido oleico (18:1), ácido palmítico (16), ácido linolénico (18:3) y esteárico (18:0), y mezclas de los mismos, en la que el primer número entre paréntesis se refiere al número de átomos de carbono en la cadena de ácido graso, y el segundo número, si está presente, se refiere al grado de insaturación.

12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en la que el surfactante es un tocoferol pegilado seleccionado de un derivado de succinato de polietilenglicol de tocoferol.

35 13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la que la mezcla del surfactante y el vehículo es una mezcla de un tocoferol pegilado y un ácido graso de cadena larga en una proporción (en una base peso/peso) de 1:3. a 10:1.

14. La composición de la reivindicación 13, en la que el ácido graso de cadena larga es ácido palmítico y el tocoferol pegilado es vitamina E TPGS en una proporción en peso de 2:1 a 3:1.

15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que lo necesita.