

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 113**

51 Int. Cl.:

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2008 PCT/EP2008/058896**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2009 WO09007389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2008 E 08786003 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2175855**

54 Título: **Composición farmacéutica estable de una sal de vinorelbina soluble en agua**

30 Prioridad:

11.07.2007 FR 0756425

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2019

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**PAILLARD, BRUNO;
AVAN, JEAN-LOUIS y
BOUGARET, JOËL**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 733 113 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica estable de una sal de vinorelbina soluble en agua.

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas y estables de derivados solubles en agua de Vinca alcaloides, especialmente ditartrato de vinorelbina, destinadas a la administración oral.

La quimioterapia anticancerosa se desarrolló inicialmente utilizando la ruta intravenosa. Los argumentos a favor de esta ruta de administración son:

10

- menor toxicidad gastrointestinal,
- total biodisponibilidad, así como
- variaciones de exposición *inter e intra* paciente potencialmente menores que con la ruta oral.

15 Sin embargo, la ruta intravenosa está asociada a desventajas mayores que limitan su utilización: la morbilidad de acceso venoso, complicaciones posibles de las rutas venosas centrales (infección, trombosis), el riesgo de extravasación.

20 Durante los últimos años, se han desarrollado cada vez más formas orales de quimioterapia anticancerosa, debido a un beneficio real para el paciente. Además, consideraciones fármaco-económicas, que resultan cada vez más importantes en la selección de estrategias terapéuticas, asimismo llevan al desarrollo de tratamientos orales.

25 Se han realizado muchos estudios exploratorios sobre la utilización posible de moléculas destinadas al tratamiento de cáncer y administradas por ruta oral, ya sea que éstas sean previos principios activos (por ejemplo: etopósido, ciclofosfamida e idarrubicina), nuevos derivados sintéticos de fluoropirimidinas (por ejemplo: UFT, capecitabina, S-I), derivados de platino (por ejemplo: JM-216) o Vinca alcaloides (por ejemplo: vinorelbina).

30 La vinorelbina o 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina es un derivado Vinca alcaloide que ejerce un efecto citostático al inhibir la polimerización de la tubulina.

La vinorelbina, y más particularmente su sal, ditartrato de vinorelbina, es activa, es decir para tratar carcinoma no microcítico de pulmón y cáncer de mama.

35 Desafortunadamente, esta sal es particularmente inestable en estado sólido.

Una forma inyectable se comercializó por primera vez en 1989 en Francia. En la actualidad se comercializa en todo el mundo, como una solución que se debe diluir para perfusión, a una concentración de 10 mg/ml expresada como base de vinorelbina y distribuida en matraces unitarios con volúmenes de 1 y 5 ml.

40 Más recientemente, una formulación oral de vinorelbina en solución se desarrolló y comercializo bajo el nombre de Navelbine Oral® (WO 03/101383). Aparece como una cápsula de gelatina suave que contiene bitartrato de vinorelbina en forma disuelta y una mezcla excipiente que comprende polietilenglicol, glicerol, etanol y agua. El peso molecular promedio de polietilenglicol comprende entre 200 y 600: estos son polietilenglicoles líquidos tales como Macrogol 400. Las dosis unitarias expresadas como base de vinorelbina comprenden entre 5 mg y 100 mg y más ventajosamente son iguales a 20 mg, 30 mg, 40 mg y 80 mg.

45 Las formas orales que contienen ditartrato de vinorelbina en una forma dispersa en una mezcla basada en polietilenglicol fundido, asimismo se han desarrollado y son el objeto de una patente (publicada bajo el número FR 2 880 274). Las dosis unitarias expresadas como base de vinorelbina comprenden entre 5 mg y 100 mg, y más ventajosamente son iguales a 20 mg, 30 mg, 40 mg y 80 mg.

50 Zhou et al. (Biopharmaceutics & Drug Disposition 1994, 15, 577-586) informan de que una formulación oral en forma de una cápsula que contiene una disolución de Navelbine (vinorelbina) permite una absorción de Navelbine mejor que una formulación oral en forma de una cápsula que contiene Navelbine en polvo.

55 Sin embargo, el desarrollo de cápsulas suaves llenas con líquido ha demostrado ser difícil. La composición líquida por una parte deberá considerar el material de la cápsula y evitar la degradación de este último cuando sea encapsulado. Asimismo deberá evitar interacciones químicas adversas entre los excipientes y el principio activo. Finalmente, la actividad biológica del principio activo no deberá ser comprometida seriamente.

60 De esta manera es particularmente difícil proporcionar una suficiente estabilidad de este tipo de principio activo citotóxico en formas orales sólidas. El ditartrato de vinorelbina en forma seca por congelamiento, actualmente deberá mantenerse en un envase sellado, bajo una atmósfera inerte y a una temperatura inferior a -15°C.

65 Al seleccionar los excipientes, debe encontrarse un compromiso entre estabilidad y disponibilidad del principio activo. Los excipientes deberán proteger a este último mientras que no son un obstáculo para su disolución y su

rápida disponibilidad al organismo.

Además, los riesgos de salud y ambientales relacionados con la manipulación de compuestos citotóxicos como un polvo a escala industrial, dan lugar a un problema adicional que requiere ser superado.

5 El objetivo de la presente invención por lo tanto es alcanzar una forma farmacéutica sólida, con una vida en almacenamiento de por lo menos 24 meses bajo condiciones de almacenamiento, que no requiere congelamiento, mientras que presenta un equivalente de biodisponibilidad al de la forma "cápsula suave" presente en el mercado.

10 Las formas orales basadas en ditartrato de vinorelbina de acuerdo con la presente invención son formas sólidas elaboradas a partir de excipientes convencionales para compresión o para cápsulas de gelatina (diluyentes, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes de flujo, lubricantes). Sorprendentemente, estas formas tienen suficiente estabilidad para mantenerse a 5°C en un envase sellado, durante 24 meses.

15 Con la presente invención, por lo tanto es posible mejorar la comodidad del paciente ya que las formas de cápsula de gelatina y comprimido oral, de acuerdo con la invención, permiten el suministro del medicamento en casa. Por lo tanto contribuyen al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

20 Además, con acceso a formas orales sólidas del tipo cápsula de gelatina o comprimido, los costes de producción pueden reducirse en comparación con tecnologías que requieren que se mantenga el principio activo en solución o en una dispersión dentro de la forma farmacéutica (por ejemplo del tipo de cápsula suave).

25 Las formas orales de acuerdo con la invención son formas sólidas realizadas a partir de mezclas de una sal de vinorelbina soluble en agua, ventajosamente bitartrato de vinorelbina y excipientes. Consisten en por lo menos un diluyente y un lubricante y pueden obtenerse a partir de varios métodos de fabricaciones industriales. Estos métodos son métodos estándares para producir formas sólidas, conocidas por un experto en la materia.

30 El método para fabricar las composiciones de acuerdo con la invención puede consistir en el mezclado en seco de los diferentes componentes, seguido por la distribución de los mismos en cápsulas de gelatina o por compresión con una etapa final para revestimiento de película de los comprimidos.

35 De esta manera, en el caso de su producción por mezclado en seco directo, el principio activo en una primera fase, se mezcla con el o los diluyentes, opcionalmente el agente desintegrante así como el agente de flujo, en un mezclador estándar de la industria farmacéutica tal como un mezclador de tambor giratorio, por ejemplo. Esta premezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente diez minutos hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A continuación, el lubricante se agrega en el mezclador antes de proceder a una lubricación mediante agitación continua durante aproximadamente 5 a 10 minutos adicionales. La mezcla así obtenida puede utilizarse para llenar cápsulas de gelatina con un equipo adecuado de la industria farmacéutica. Alternativamente, la mezcla asimismo puede comprimirse en una prensa para obtener comprimidos. En este último caso, los comprimidos obtenidos pueden someterse ventajosamente a una etapa de revestimiento de película.

45 Las mezclas asimismo pueden ser granuladas en húmedo o en seco antes de una fase de lubricación, para estar en la misma forma que con anterioridad, distribuidas en cápsulas de gelatina o comprimidos antes de su revestimiento posiblemente con película.

50 De esta manera, en el caso de la producción por granulación en húmedo, el principio activo está en una primera fase, mezclado íntimamente con el diluyente y aglutinante mediante un mezclador estándar de la industria farmacéutica. Ventajosamente, esta mezcla se logra mediante un secador-granulador-mezclador, para evitar la manipulación de producto en varios equipos, considerando la naturaleza citotóxica del principio activo.

55 La granulación actual puede lograrse al agregar un disolvente de granulación. El disolvente de granulación puede ser acuoso, alcohólico o hidroalcohólico. En el caso de la aplicación de un disolvente alcohólico, etanol, se preferirá como un disolvente alcohólico en el caso de un sistema disolvente hidroalcohólico, este será una mezcla de agua/etanol en una proporción en peso que comprende entre 70/30 y 30/70, ventajosamente entre 60/40 y 40/60, y más ventajosamente de 50/50. Preferentemente y a fin de proporcionar máxima estabilidad del principio activo, tanto durante la etapa de granulación como durante almacenamiento, resulta preferida la selección de un disolvente alcohólico, en particular etanol.

60 La proporción en peso del disolvente de granulación respecto a la cantidad de la mezcla que debe granularse, puede comprender entre 8 y 20%, preferentemente entre 10 y 25%. La mezcla así humectada se agita y mezcla antes de proceder a granulación, es decir la aglomeración de los ingredientes como gránulos.

65 La mezcla granulada se somete a continuación a una etapa de secado a fin de obtener un grano seco, es decir que presenta una humedad en el orden del correspondiente a la mezcla antes de granular. El secado puede llevarse a cabo dentro de un mezclador-granulador-secador con aplicación de vacío, esto a fin de evitar temperaturas muy altas nocivas para la estabilidad del principio activo. Alternativamente, la mezcla granulada

puede secarse en un horno al cual se puede aplicar un vacío, o incluso en un lecho de aire fluidizado.

En una forma de realización del método particular, los gránulos obtenidos se calibran a un tamaño comprendido entre 100 y 250 μm , preferentemente de aproximadamente 200 μm .

5 Una fase externa que comprende un agente de desintegración y/o un agente de flujo, puede agregarse a estos gránulos que se obtienen mediante una ruta húmeda. Todo se mezcla íntimamente en un mezclador tal como un mezclador de tambor giratorio.

10 El lubricante después siempre se agrega al interior del mezclador a fin de obtener gránulos lubricados.

Los gránulos lubricados pueden colocarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en una prensa de comprimidos, de acuerdo con las técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

15 En el caso de producción por granulación en seco, el principio activo se mezcla íntimamente con el diluyente, posiblemente con la adición de un aglutinante, en un mezclador de la industria farmacéutica. La mezcla después puede granularse mediante una etapa de granulación sin disolvente suministrado, tal como por ejemplo mediante una etapa de estancamiento o incluso compactación, en un compactador de rodillos, por ejemplo. Los aglomerados así obtenidos pueden someterse a una etapa de molienda/calibración a fin de reducir el tamaño y obtener gránulos.

20 En una forma de realización particular del método, los gránulos obtenidos se calibran a un tamaño que comprende entre 100 y 250 μm , preferentemente aproximadamente 200 μm .

25 Como anteriormente, una fase externa que comprende un agente de flujo y/o un agente de desintegración, puede agregarse a estos gránulos.

Los gránulos así obtenidos se mezclan con un lubricante, durante el tiempo requerido para obtener una distribución uniforme del lubricante en los gránulos.

30 Los gránulos lubricados pueden de la misma manera como anteriormente, colocarse en cápsulas de gelatina o comprimidos en una prensa de comprimidos, de acuerdo con las técnicas bien conocidas por un experto en la materia.

35 Alternativamente, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse por mezclado en seco directo, es decir mezclado íntimo directo del principio activo con un diluyente y posiblemente un agente desintegrante.

El lubricante y un agente de flujo posible se agregan finalmente al final del mezclado antes de la distribución en las cápsulas de gelatina o compresión como comprimidos.

40 La invención por lo tanto se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende una sal de vinorelbina soluble en agua y por lo menos un diluyente y un lubricante, caracterizada por que aparece en una forma sólida destinada a la administración oral.

45 En el contexto de la presente invención, se entiende que una composición denominada "estable", es una forma para la cual después de almacenamiento, opcionalmente bajo una atmósfera inerte, durante un período de 24 meses a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C, ventajosamente entre 2°C y 8°C, el contenido de impurezas es inferior a 2%, ventajosamente inferior a 1% y todavía más preferentemente inferior a 0.5%.

50 Por el término "diluyente" se entiende en el contexto de la presente invención, una sustancia con la cual el volumen o la masa de una composición farmacéutica puede incrementarse a fin de proporcionar uniformidad de masa o volumen y uniformidad de contenido de principio activo de la forma farmacéutica final, un comprimido o una cápsula de gelatina. Los diluyentes además permiten durante los procesos de fabricación, un flujo adecuado de la mezcla para los principios activos que en general no fluyen adecuadamente. Asimismo permiten que la compresión se facilite durante la producción de los comprimidos.

60 Por el término "lubricante" en el contexto de la presente invención, se entiende una sustancia capaz de reducir la fricción entre los diferentes constituyentes de la mezcla excipiente como un polvo, y que contiene posiblemente el principio activo. Asimismo proporciona una reducción en la adherencia del polvo al punzón y la matriz. Asimismo proporciona una mejor transmisión de las fuerzas de compresión. Sin embargo, cuando están en exceso, reducen la cohesión de los comprimidos.

65 Por el término "aglutinante" en el contexto de la presente invención, se entiende una sustancia capaz de promover enlaces interpartículas. Con los aglutinantes, es posible reducir la fuerza de compresión requerida para obtener comprimidos. Ciertos aglutinantes tales como derivados de celulosa, generan reticulación de las partículas que se van a aglomerar. Otros no presentan un muy alto punto de fusión, y ante un aumento de temperatura inducida

durante compresión, pueden formar puentes interpartículas.

Por el término "agente de flujo" en el contexto de la presente invención, se entiende una sustancia apta para mejorar el flujo de una mezcla sólida al mejorar la fluidez del polvo y por lo tanto el llenado regular de la cámara de compresión.

Por el término "agente desintegrante" en el contexto de la presente invención, se entiende una sustancia que permite que la forma farmacéutica sólida se desintegre en la presencia de líquido, por ejemplo en el estómago o ante contacto con los fluidos digestivos, liberando así el principio activo.

Por "agente de revestimiento de película", en el contexto de la presente invención, se entiende una sustancia, más a menudo una sustancia polimérica, capaz de revestir comprimidos, gránulos e incluso la envoltura de cápsula de gelatina, con una película fina. Puede actuar como un agente colorante o puede utilizarse para ocultar un sabor u olor desagradable. Asimismo puede proteger al paciente o el personal médico, a un nivel manual y bucofaringeo, de la toxicidad de un principio activo. Asimismo puede ser gastrorresistente o provocar diálisis. En este caso, entonces se denomina un agente de revestimiento debido a que la cantidad que se debe depositar es más grande.

Por "adyuvante de revestimiento de película", en el contexto de la presente invención, se entienden plastificantes con los cuales puede evitarse que la película de revestimiento sea demasiado frágil. Asimismo pueden permitir una reducción en la temperatura para formar la película.

El diluyente divulgado en la presente descripción son azúcares, ventajosamente sacarosa, fructosa, glucosa, polioles, ventajosamente manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, polisacáridos, almidones naturales o pregelatinizados, maltodextrinas, ciclodextrinas, compuestos minerales, fosfato dicálcico o tricálcico ya sea dihidratado o anhidro, derivados de celulosa, preferentemente celulosa microcristalina, lactosas ya sea monohidratadas o anhidras, así como sus mezclas, y se selecciona más ventajosamente de entre fosfato dicálcico dihidratado, manitol, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina y sus mezclas.

El lubricante divulgado en la presente descripción son sales de ácidos grasos, ventajosamente estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de sodio, estearato de sorbitán, estearato de cinc, ésteres de ácidos grasos, ventajosamente glicerol behenato, glicerol monoestearato, glicerol palmitoestearato, ácido esteárico, alcohol estearílico, aceites de ricino ya sea hidrogenados o no hidrogenados, aceites vegetales hidrogenados, aceite de maíz, benzoato de sodio, talco, estearil-fumarato de sodio, triglicéridos de ácidos grasos, polietilenglicol y sus derivados así como sus mezclas.

El lubricante según la invención es estearato de magnesio.

El diluyente según la invención consiste ventajosamente en una mezcla de celulosa microcristalina y un constituyente seleccionado de entre D-manitol, almidón de maíz y fosfato dicálcico dihidratado.

La proporción de diluyente está comprendida entre 30 y 60%, más ventajosamente es igual a aproximadamente 56%.

La proporción de lubricante ventajosamente está comprendida entre 0.5 y 10% del peso total de la composición, ventajosamente entre 1 y 5%, más ventajosamente igual a aproximadamente 0.5%.

La composición de acuerdo con la invención puede incluir un aglutinante.

El aglutinante divulgado en la presente descripción son derivados de celulosa, ventajosamente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, celulosa, de polivinilpirrolidona, gomas, ventajosamente goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, goma xantano, azúcares, sacarosa o glucosa, gelatina, polietilenglicoles, o un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato, así como sus mezclas.

El aglutinante según la invención es la polividona K30.

La proporción de aglutinante está comprendida entre 1 y 10% del peso total de la composición, ventajosamente igual a aproximadamente 2.5%.

La composición de acuerdo con la invención comprende un agente desintegrante.

El agente desintegrante divulgado en la presente descripción es croscarmelosa de sodio, carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, celulosa, derivados de almidón preferentemente carboximetil almidón, almidones pregelatinizados, almidones naturales, derivados de polivinilpirrolidona, ventajosamente crospovidona o copovidona, así como sus mezclas, y ventajosamente crospovidona, sodio de carboximetil almidón o croscarmelosa de sodio.

El agente desintegrante según la invención es la croscarmelosa de sodio.

La proporción de agente desintegrante está comprendida entre 1 y 10% del peso total de la composición, ventajosamente entre 2 y 8%, y más ventajosamente igual a aproximadamente 5%.

5

La composición de acuerdo con la invención puede comprender un agente de flujo.

El agente de flujo divulgado en la presente descripción son sílices coloidales hidrófilas o hidrófobas, sus hidratos o anhídras.

10

El agente de flujo según la invención es una sílice coloidal hidrófila dihidratada.

La proporción total de agente de flujo y/o lubricante está comprendida entre 0.2 y 5% del peso total de la composición, ventajosamente igual a aproximadamente 0.75%.

15

De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la invención, la composición comprende en peso:

- aproximadamente 56% de un diluyente según la invención, ventajosamente aproximadamente 22% de celulosa microcristalina y aproximadamente 34% de almidón de maíz pregelatinizado o fosfato dicálcico dihidratado o D-manitol;
- aproximadamente 2.5% de aglutinante, que es polividona K30;
- aproximadamente 5% de agente desintegrante, que es croscarmelosa de sodio;
- aproximadamente 0.25% de agente de flujo, que es sílice coloidal dihidratada;
- aproximadamente 0.5% de lubricante, que es estearato de magnesio.

20

25

30

La composición según la invención puede aparecer como un polvo o como un gránulo.

Alternativamente, la composición según la invención puede compactarse en un comprimido.

35

La composición según la invención como un polvo o gránulo puede ser distribuida en una cápsula de gelatina polimérica, preferentemente seleccionada de entre gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y pululano.

La cápsula de gelatina asimismo puede asimismo comprender además un agente colorante, seleccionado ventajosamente de entre pigmentos y óxidos, así como sus mezclas, más ventajosamente seleccionado entre de óxidos de titanio y óxidos de hierro y sus mezclas.

40

La cápsula de gelatina comprende ventajosamente gelatina, óxido de hierro y dióxido de titanio.

Un agente formador de película puede depositarse en la superficie del comprimido.

45

El agente formador de película se selecciona ventajosamente de entre derivados de celulosa, ventajosamente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa acetato, carmelosa de sodio, derivados acrílicos, ventajosamente poli butil metacrilato, poli 2-dimetil aminoetil metacrilato, poli metil metacrilato, poli etil acrilato, cloruro de trimetil aminoetil metacrilato, alcohol cetílico, glicerol behenato, ceras, ventajosamente cera de abejas, cera de carnauba, gelatina, goma laca, aceite de coco, aceite de ricino hidrogenado, alcohol polivinílico, polivinilmetiléter, polivinil acetato así como sus mezclas.

50

La proporción de agente formador de película está comprendida ventajosamente entre 0.1 y 20% del peso total del comprimido, ventajosamente entre 0.5 y 10%.

55

La composición puede además comprender por lo menos un adyuvante de revestimiento de película.

El adyuvante de revestimiento de película se selecciona ventajosamente de entre polioxietileno y alquil éteres, plastificantes, ventajosamente trietilcitrate, dibutilsebacato, dibutilftalato, migliol, triacetina, agentes de carga, ventajosamente talco, sílices, dióxido de titanio, agentes colorantes así como sus mezclas.

60

La proporción del adyuvante de revestimiento de película está comprendida entre 0.01 y 5% del peso total del comprimido.

65

En una forma de realización ventajosa de la invención, la composición comprende en peso aproximadamente: 0.19% de polietilenglicol, 0.81% de dióxido de titanio, 0.01% de agente colorante amarillo de quinolina, 0.01% de óxido de hierro rojo.

La composición según la invención comprende ventajosamente 5 a 80%, ventajosamente de 20 a 60% de una sal de vinorelbina soluble en agua.

5 Cuando la composición según la invención se obtiene por granulación, contiene ventajosamente en peso 30 a 50% de una sal de vinorelbina soluble en agua, aún más ventajosamente aproximadamente 35%.

Cuando la composición según la invención se obtiene al mezclar en seco, contiene ventajosamente en peso 35 a 50% de una sal de vinorelbina hidrosoluble, más ventajosamente aproximadamente 50%.

10 La sal de vinorelbina soluble en agua es ventajosamente ditartrato de vinorelbina.

La composición según la invención puede ventajosamente almacenarse en un envase sellado para incrementar su estabilidad.

15 La composición según la invención, compactada en comprimidos o distribuida en una cápsula de gelatina, puede almacenarse así en un envase sellado, preferentemente en un envase de blíster termoformado revestido con laminado aluminizado hermético al aire y hermético a la humedad o colaminado de acuerdo con las técnicas conocidas por un experto en la materia.

20 La invención se ilustra a continuación de manera no limitativa mediante los ejemplos siguientes.

Los comprimidos y las cápsulas de gelatina según la invención se prepararon. Se midieron su estabilidad y velocidad de disolución.

25 **Ejemplo nº 1**

Una mezcla concentrada de ditartrato de vinorelbina al 35% se preparó por granulación en húmedo y una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) después se agregó, antes de una etapa de lubricación y distribución en cápsulas de gelatina. La cápsulas de gelatina obtenidas se dosificaron con 30 mg de base de vinorelbina.

El diluyente mayoritario es almidón de maíz pregelatinizado.

35 **1.1. Formulaciones unitarias y centesimales de los gránulos.**

Componentes	Dosis con 30 mg de base	
	Peso en mg	%
Ditartrato de vinorelbina	41.55	35.00
Almidón de maíz pregelatinizado	40.22	34.05
Celulosa microcristalina	26.94	22.70
Polividona K30	2.97	2.50
Croscarmelosa de sodio	5.94	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.30	.025
Estearato de magnesio	0.59	0.50
Total	118.71	100.00
Cápsula de gelatina de tamaño 3	1 cápsula de gelatina	/

1.2. Prueba de estabilidad a 5°C en un envase sellado después de 6 y 12 meses

40 Las composiciones como cápsulas de gelatina se alojan en un envase sellado (T0) y se almacenan a 5°C con un índice de humedad externa del 20%. A continuación, el contenido de impurezas (en % del peso total de la composición) se dosifica después de 6 y 12 meses (T6 y T12 respectivamente) y compara con el dosificado de antemano a T0. La diferencia entre los porcentajes a T6 y T0 y después T12 y T0, indica el cambio en el contenido de impurezas.

45 Se compara con el obtenido para ditartrato de vinorelbina secado por congelamiento que se almacena bajo las mismas condiciones.

50 Los resultados se trasladan a la tabla a continuación. Este procedimiento de operación se aplica en los siguientes ejemplos 2 a 5.

	Ditartrato de vinorelbina	Cápsulas de gelatina
Cambio en niveles de impurezas	T0 a T12: +0.79	T0 a T6: +0.5 T0 a T12: +0.06

1.3. Prueba de disolución a T0

5 La cantidad de principio activo disuelto se mide de acuerdo con un protocolo de la European pharmacopeia estándar, en un litro de HCl 0.1 N para una cápsula de gelatina a 37°C bajo agitación de 75 rpm. Los resultados se trasladan a la tabla siguiente. Este procedimiento de operación se aplicó en los siguientes ejemplos 2 a 5.

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de principio activo disuelto (%)	0	86	94	94	95	95

10 Para evaluar la biodisponibilidad de ditartrato de vinorelbina en las formas orales de acuerdo con la invención, la cinética de disolución de una cápsula de tipo gelatina suave comercial Navelbine Oral® (WO 03/101383), que contiene una solución de ditartrato de vinorelbina, se indica a continuación (condiciones idénticas, agitación a 50 rpm).

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de principio activo disuelto (%)	0	6	90	95	96	98

15 **Ejemplo nº 2**

20 Una mezcla con una concentración del 35% de ditartrato de vinorelbina, se prepara por granulación en húmedo y una fase externa se agrega (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) antes de una etapa de lubricación y distribución de cápsula de gelatina. Las cápsulas de gelatina obtenidas se dosifican con 30 mg de base de vinorelbina.

El diluyente mayoritario es fosfato dicálcico dihidratado.

25 2.1. Formas unitarias y centesimales

Componentes	Dosis con 30 mg de base	
	Peso en mg	%
Ditartrato de vinorelbina	41.55	35.00
Fosfato dicálcico dihidratado	40.42	34.05
Celulosa microcristalina	26.94	22.70
Polividona K30	2.97	2.50
Croscarmelosa de sodio	5.94	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.30	0.25
Estearato de magnesio	0.59	0.50
Total	118.71	100.000
Cápsulas de gelatina de tamaño 3	1 cápsula de gelatina	/

2.2. Prueba de estabilidad a 5°C en un envase sellado después de 6 y 12 meses

Cambio en la cantidad total de impurezas
T0 a T6 : +0.18
T0 a T12 : +0.07

30 2.3. Prueba de disolución a T0

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de principio activo disuelto	0	55	85	94	95	95

Ejemplo nº 3

35 Una mezcla con una concentración del 35% de ditartrato de vinorelbina, se prepara por granulación en húmedo y después se agrega una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada), antes de una etapa de lubricación y distribución en cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina obtenidas se dosifican con 30 mg de base de vinorelbina.

40 El diluyente principal es el D-manitol.

3.1. Formulaciones unitarias y centesimales

Componentes	Dosis con 30 mg de base	
	Peso en mg	%
Ditartrato de vinorelbina	41.55	35.00
D-manitol	40.42	34.05
Celulosa microcristalina	26.94	22.70
Polividona K30	2.97	2.50
Croscarmelosa de sodio	5.94	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.30	0.25
Estearato de magnesio	0.59	0.50
Total	118.71	100.000
Cápsulas de gelatina de tamaño 3	1 cápsula de gelatina	/

3.2. Prueba de estabilidad a 5°C en un envase sellado después de 6 y 12 meses

5

Cambio en la cantidad total de impurezas
TO a T6 : +0.25
TO a T12 : +0.12

3.3. Prueba de disolución a T0

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de principio activo disuelto	0	84	94	94	95	95

10 **Ejemplo nº 4**

Una mezcla con una concentración de 35% de ditartrato de vinorelbina se prepara al mezclar en seco, antes de una etapa de lubricación y distribución en cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina obtenidas se dosifican con 30 mg de base de vinorelbina.

15

El diluyente mayoritario es almidón de maíz pregelatinizado.

4.1. Formulaciones unitarias y centesimales

Componentes	Dosis con 30 mg de base	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinorelbina	41.55	35.00
Almidón de maíz pregelatinizado	40.42	34.05
Celulosa microcristalina	26.94	22.70
Polividona K30	2.97	2.50
Croscarmelosa de sodio	5.94	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.30	0.25
Estearato de magnesio	0.59	0.50
Total	118.71	100.000
Cápsula de gelatina de tamaño 3	1 cápsula de gelatina	/

20

4.2. Pruebas de estabilidad a 5°C en un envase sellado después de 6 y 12 meses

Cambio en cantidad total de impurezas
T0 a T6 : +0.08
T0 a T12 : +0.12

4.3. Prueba de disolución a T0

25

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de principio activo disuelto	0	77	100	100	100	100

Ejemplo nº 5

Una mezcla con una concentración del 35% de ditartrato de vinorelbina, se prepara por granulación en húmedo y una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) se agrega, antes de una etapa de lubricación de comprimido y compresión. Los comprimidos obtenidos se dosifican con 30 mg de base de vinorelbina.

30

El diluyente mayoritario es almidón de maíz pregelatinizado.

5.1. Formulaciones unitarias y centesimales

Componentes	Dosis con 30 mg de base	
	Peso en mg	%
Ditartrato de vinorelbina	41.55	35.00
Almidón de maíz pregelatinizado	40.42	34.05
Celulosa microcristalina	26.94	22.70
Polividona K30	2.97	2.50
Croscarmelosa de sodio	5.94	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.30	0.25
Estearato de magnesio	0.59	0.50
Total	118.71	100.000

5 Los experimentos anteriores demuestran que las composiciones de acuerdo con la invención son estables a 5°C, en un envase sellado durante un periodo mínimo de 12 meses. Por lo tanto puede contemplarse una vida en almacenamiento de 24 meses a 5°C razonablemente para las composiciones.

10 Estos experimentos demuestran que con las composiciones de acuerdo con la invención, más de 80% de su principio activo puede liberarse *in vitro* en menos de 30 minutos.

15 Los resultados de los experimentos de disolución de las composiciones de acuerdo con la invención, han mostrado que después de 30 minutos, la cantidad de ditartrato de vinorelbina disuelto es idéntica a la observada en el caso de una cápsula suave de Navelbine Oral® comercial (descrita en el documento WO 03/101383). Una observación de la misma biodisponibilidad de ditartrato de vinorelbina después de 30 minutos puede por lo tanto esperarse para ambas formas farmacéuticas.

20 **Ejemplo de referencia nº 6**

Una mezcla con una concentración del 35% de ditartrato de vinorelbina, se prepara al mezclar en seco, antes de una etapa de lubricación y distribución en cápsulas de gelatina.

25 El ditartrato de vinorelbina se incorpora en los diluyentes (almidón de maíz pregelatinizado y celulosa microcristalina), al agente de desintegración (croscarmelosa de sodio) y al agente de flujo (sílice coloidal dihidratada) en un mezclador y preferentemente un mezclador de tambor giratorio. El diluyente mayoritario es almidón de maíz pregelatinizado. El mezclado se lleva a cabo durante un periodo para obtener una mezcla homogénea de los diferentes componentes, esta duración es preferentemente de 10 minutos. La etapa de mezclado es seguida por una etapa de lubricación que se lleva a cabo por el mismo mezclador, con estearato de magnesio como lubricante. La duración de esta etapa para obtener lubricación óptima de la mezcla es preferentemente 5 minutos. La etapa de lubricación es seguida por distribución de la mezcla en cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina obtenidas se dosifican con 30 mg de base de vinorelbina.

35 6.1. Formulaciones unitarias y centesimales

Componentes	Dosis con 30 mg de base	
	Peso en mg	Peso en mg
Ditartrato de vinorelbina	41.55	35.00
Almidón de maíz pregelatinizado	43.39	36.55
Celulosa microcristalina	26.94	22.70
Croscarmelosa de sodio	5.94	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.30	0.25
Estearato de magnesio	0.59	0.50
Total	118.71	100.000
Cápsula de gelatina de tamaño 3	1 cápsula de gelatina	/

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica estable que comprende en peso desde 30 a 50% de ditartrato de vinorelbina y
 - 5 - 30 a 60% de un diluyente del peso total de la composición, consistiendo el diluyente en una mezcla de celulosa microcristalina y de un constituyente seleccionado de entre D-manitol, almidón de maíz y fosfato dicálcico dihidratado,
 - 10 - estearato de magnesio y sílice coloidal hidrófila dihidratada, caracterizada por que la proporción de sílice coloidal hidrófila dihidratada y/o estearato de magnesio total está comprendida entre 0.2 y 5% del peso total de la composición,
 - 1 a 10% de polividona K30 del peso total de la composición, y
 - 15 - 1 a 10% de croscarmelosa sódica del peso total de la composición,
 caracterizada por que aparece en una forma sólida destinada a la administración oral.
- 20 2. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada por que la proporción de diluyente es igual a aproximadamente 56% del peso total de la composición.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de estearato de magnesio está comprendida entre 0.5 y 5% del peso total de la composición.
- 25 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de estearato de magnesio es igual a aproximadamente 0.5% del peso total de la composición.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de polividona K30 es igual a aproximadamente 2.5% del peso total de la composición.
- 30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de croscarmelosa sódica está comprendida entre 2 y 8% del peso total de la composición.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de croscarmelosa sódica es igual a 5% del peso total de la composición.
- 35 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de sílice coloidal hidrófila dihidratada y/o estearato de magnesio total es igual a aproximadamente 0.75% del peso total de la composición.
- 40 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende en peso:
 - aproximadamente 56% del diluyente;
 - aproximadamente 2.5% de polividona K30;
 - 45 - aproximadamente 5% de croscarmelosa sódica;
 - aproximadamente 0.25% de sílice coloidal dihidratada;
 - aproximadamente 0.5% de estearato de magnesio.
- 50 10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que comprende en peso aproximadamente 22% de celulosa microcristalina y aproximadamente 34% de almidón de maíz pregelatinizado o fosfato dicálcico dihidratado o D-manitol.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que aparece como un polvo o gránulo o como un polvo o gránulo que se distribuye en una cápsula de gelatina polimérica, o se compacta en un comprimido.
- 55 12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que la cápsula de gelatina polimérica se selecciona de entre gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y pululano.
- 60 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que comprende en peso aproximadamente 35% de ditartrato de vinorelbina.