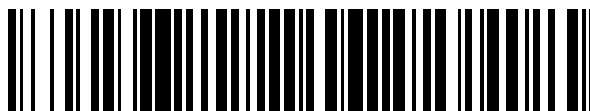


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 435**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2014 PCT/IN2014/000625**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044961**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2014 E 14850037 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3052130**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende capecitabina y ciclofosfamida**

30 Prioridad:

30.09.2013 IN 3118MU2013

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

08.04.2020

73 Titular/es:

**INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED
(CORPORATE HOUSE, NR. SOLA BRIDGE)
(100.0%)
S.G. Highway, Thaltej
Ahmedabad - 380054, Gujrat, IN**

72 Inventor/es:

**PATEL, PRIYANK;
PATEL, MAYUR;
PATEL, MAHENDRA;
SINGH, BALVIR y
SEHGAL ASHISH**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 753 435 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 que comprende capecitabina y ciclofosfamida

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida, a procedimientos para la preparación de las mismas y a su uso para tratar enfermedades cancerosas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Entre los posibles fármacos citotóxicos activos, la capecitabina es el agente más utilizado. La capecitabina ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico (CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO) resistentes a antraciclinas y/o taxanos. La capecitabina se usa ampliamente en diferentes pautas posológicas de combinación debido a un perfil terapéutico y de seguridad mejor con menores efectos secundarios. Además, el compañero de combinación de la capecitabina desempeña un papel importante para la activación de la enzima timidina fosforilasa (TP), que convierte la capecitabina en 5-FU activo.

15

La ciclofosfamida es un fármaco quimioterápico antineoplásico. Este medicamento está clasificado como agente alquilante. La ciclofosfamida es un profármaco, que se convierte en el hígado en formas activas que ralentizan el crecimiento de las células cancerosas. La ciclofosfamida requiere activación enzimática y química para producir la forma activa. La ciclofosfamida se usa sola o en combinación con otros fármacos para tratar diversos tipos de cáncer como el CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, el cáncer de ovario, y la leucemia. Cuando se administra por vía oral, la ciclofosfamida muestra una eficacia superior que cuando se administra por vía intravenosa.

20

Ha aumentado adicionalmente el interés en los agentes orales para el tratamiento del CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO porque muchos pacientes prefieren las pautas posológicas orales con respecto a las intravenosas debido a la administración en el hogar, sin necesidad de hospitalización, el miedo a las agujas y los menores costes asociados. La combinación de capecitabina y ciclofosfamida en la presente invención proporciona potencialmente una alternativa oral atractiva, que proporciona a los pacientes más libertad y una sensación de control sobre su tratamiento.

30

Con una experiencia en aumento con la capecitabina después de su introducción, muchos médicos descubrieron que la administración oral de ciclofosfamida y capecitabina puede tener un mayor potencial para el tratamiento del CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO debido a la antiangiogénesis resultado de la dosificación metronoma y la regulación positiva de la timidina fosforilasa por capecitabina. En particular, se observó una reducción marcada en el volumen tumoral durante el período de tiempo coincidente con la regulación positiva de dThdPasa. Además, varios estudios clínicos muestran que la eficacia de la ciclofosfamida en combinación con la capecitabina fue más que simplemente aditiva a efectos sinérgicos.

35

En vista de lo anterior, todavía hay una necesidad existente y continua de una combinación oral de dosis fija que comprenda capecitabina y ciclofosfamida. Los inventores de la presente invención abordan la necesidad de proporcionar una combinación de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida para permitir la administración práctica de ambos fármacos en forma de un único comprimido y para un tratamiento eficaz con buena aceptabilidad a dosis más bajas.

40

El documento WO 2013/028186 generalmente desvela un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar al paciente una composición oral única que comprende una combinación de al menos dos agentes quimioterápicos tales como capecitabina y ciclofosfamida, que comprende opcionalmente agentes terapéuticos o quimioterápicos adicionales, por ejemplo, compuestos antieméticos o citotóxicos.

45

Los inventores de la presente invención investigaron el desarrollo de una composición farmacéutica que comprende capecitabina y ciclofosfamida para la administración oral.

Sin embargo, no se obtuvo una composición farmacéutica estable debido a la incompatibilidad entre los dos agentes terapéuticos, específicamente se descubrió que los niveles de impurezas totales aumentaban drásticamente.

55

Para superar el problema relacionado con las incompatibilidades tanto de los agentes terapéuticos como de los excipientes farmacéuticos, los inventores han proporcionado con el presente documento una nueva composición farmacéutica estable que puede formularse para la administración oral.

60

Además, la presente invención proporciona las ventajas de la terapia de combinación al tiempo que reduce el número de recetas y el número de comprimidos que se han de tomar, lo que da como resultado la mejora del cumplimiento del paciente y de los costes administrativos relacionados. Las terapias de combinación con agentes que tienen mecanismos de acción complementarios pueden proporcionar ventajas de cada tipo de agente y reducir algunos de

65

los efectos adversos de las dosis altas de fármacos individuales.

OBJETOS DE LA INVENCION

- 5 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica sólida para la administración oral que comprende una combinación de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida en forma de un comprimido bicapa, donde el comprimido bicapa comprende una primera capa y una segunda capa, donde la primera capa comprende capecitabina y uno o más excipientes, y la segunda capa comprende ciclofosfamida y uno o más excipientes, y que opcionalmente comprende adicionalmente un recubrimiento pelicular que cubre ambas capas.
- 10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica anterior que comprende una primera capa y una segunda capa, donde la primera capa comprende capecitabina y uno o más excipientes, y la segunda capa comprende ciclofosfamida y uno o más excipientes, y que opcionalmente comprende adicionalmente un recubrimiento pelicular que cubre ambas capas.
- 15 Otro objeto de la invención es proporcionar la composición farmacéutica anterior para su uso en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del organismo humano (o animal) mediante terapia.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 25 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida en forma de dosificación sólida para la administración oral, a procedimientos para la preparación de las mismas y a su uso para tratar enfermedades cancerosas. Adicionalmente, la combinación de capecitabina y ciclofosfamida es una pauta posológica eficaz, práctica y bien tolerada para el cáncer de mama metastásico.

DESCRIPCION DETALLADA

- A menos que se indique lo contrario, los términos en la presente memoria descriptiva tienen por objeto tener el significado habitual en la técnica pertinente.
- 35 La presente invención se refiere a una combinación de dosis fija que comprende capecitabina y ciclofosfamida en forma de comprimido bicapa. La combinación oral de capecitabina y ciclofosfamida son fármacos convencionales para el tratamiento y son una pauta posológica eficaz y bien tolerada para el cáncer de mama metastásico.
- 40 De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica que comprende una combinación de dosis fija presente en forma de dosificación sólida, en particular en forma oral, es un comprimido bicapa.
- La combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención se proporciona en forma de una composición farmacéutica de comprimido bicapa que comprende una primera capa y una segunda capa, donde la primera capa
- 45 comprende capecitabina y uno o más excipientes, y la segunda capa comprende ciclofosfamida y uno o más excipientes.
- De acuerdo con la presente invención, el comprimido bicapa opcionalmente comprende adicionalmente un recubrimiento pelicular que cubre ambas capas.
- 50 En general, los excipientes que pueden usarse pueden seleccionarse normalmente entre el grupo que consiste en uno o más diluyentes o cargas, uno o más aglutinantes, una o más sustancias de deslizamiento, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes y similares. La cantidad de cada excipiente en una formulación de dosificación sólida puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica.
- 55 La composición farmacéutica que se describe en el presente documento puede prepararse mediante tecnología convencional bien conocida por los expertos en la materia, tal como granulación en húmedo, granulación en seco y compresión directa y similares.
- 60 Más preferentemente en la presente invención, la primera capa que comprende capecitabina puede prepararse por granulación en húmedo como se describe en lo sucesivo en el presente documento, mientras que la segunda capa que comprende ciclofosfamida puede prepararse mezclando los excipientes para compresión directa.
- Como alternativa, la segunda capa que comprende ciclofosfamida puede prepararse por granulación en húmedo.
- 65 Después, ambas capas pueden combinarse y comprimirse juntas como se describe en lo sucesivo en el presente

documento. Además, la forma de dosificación de comprimido bicapa puede comprender un recubrimiento pelicular. El recubrimiento pelicular adecuado es conocido y está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

5 De acuerdo con la presente invención, el material de recubrimiento pelicular es un material de recubrimiento pelicular polimérico que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato, carboximetilcelulosa de sodio, Talco, Dióxido de titanio, simeticona, Eudragit, agua purificada y colorante.

De acuerdo con una de las realizaciones, un comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención generalmente
10 contiene 50-1800 mg, preferentemente 100-1500 mg, más preferentemente 300-800 mg de capecitabina; y 10-100 mg, preferentemente 20-80 mg, más preferentemente 20-60 mg de ciclofosfamida. Son formas preferidas en el presente documento comprimidos bicapa que comprenden 300/20 mg, 400/20 mg, 600/40 y 700/30 mg de capecitabina y ciclofosfamida, respectivamente.

15 La primera capa de comprimido de acuerdo con la presente invención comprende capecitabina como agente activo y uno o más excipientes. La primera capa que contiene capecitabina de la invención se prepara por granulación en húmedo. Son métodos alternativos para la granulación del principio activo y los excipientes con un líquido de granulación, la granulación en lecho fluido o la granulación por pulverización superior.

20 En el procedimiento de granulación en húmedo, el líquido de granulación es un disolvente tal como agua purificada, etanol, isopropanol, acetona o una mezcla de los mismos, preferentemente agua purificada. El disolvente es un componente volátil, que no permanece en el producto final.

Los excipientes de la primera capa pueden seleccionarse en particular entre el grupo que consiste en una o más
25 cargas, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes.

De acuerdo con la presente invención, la primera capa del comprimido bicapa se prepara por granulación en húmedo que comprende las siguientes etapas:

- 30 a) tamizar la capecitabina, una o más cargas, uno o más disgregantes a través de una malla apropiada y mezcla en un mezclador adecuado,
b) disolver un aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación,
c) realizar la granulación en lecho fluido usando el líquido de granulación de la etapa (b) para pulverizar sobre la mezcla de la etapa (a),
35 d) después de completar el secado por granulación y opcionalmente cerner el granulado obtenido en la etapa (c),
e) opcionalmente mezclar el granulado obtenido en la etapa (d) con excipientes adicionales; y
f) lubricar los gránulos mezclados obtenidos en la etapa (e) para preparar la composición final de la primera capa.

Como alternativa, puede añadirse un aglutinante con la mezcla obtenida en la etapa (a) y se realiza una granulación
40 adicional con un disolvente adecuado que actuaría como líquido de granulación.

Los ejemplos de carga para la primera capa incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcar, HPC de baja sustitución, fosfato dicálcico, lactosa y combinaciones de los mismos.

45 Los ejemplos de aglutinante para la primera capa incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa MK GR) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de disgregante para la primera capa incluyen, sin limitación, croscarmelosa de sodio, crospovidona,
50 glicolato sódico de almidón, almidón, almidón pregelatinizado y una combinación de los mismos.

Los ejemplos de lubricante para la primera capa incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio o calcio, ácido esteárico, talco y combinaciones de los mismos.

55 La segunda capa de comprimido de acuerdo con la presente invención comprende ciclofosfamida como agente activo y uno o más excipientes.

De acuerdo con una de las realizaciones, la segunda capa comprende ciclofosfamida que tiene un tamaño de partícula
D90 de menos de 300 micrómetros, más preferentemente de 100 micrómetros.

60 De acuerdo con la presente invención, la segunda capa del comprimido bicapa se prepara mediante compresión directa que comprende las siguientes etapas:

- 65 a) mezclar la ciclofosfamida con una o más cargas, one or more binder, uno o más disgregantes en un mezclador adecuado,

- b) añadir uno o más lubricante en la mezcla obtenida en la etapa (a) y mezclarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea; y
 c) comprimir la mezcla en polvo final para formar la composición final de la segunda capa.

5 De acuerdo con la presente invención, la segunda capa del comprimido bicapa también puede prepararse por granulación en húmedo que comprende las siguientes etapas:

- (a) Cotamizar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y preparar una mezcla,
 (b) granular la mezcla anterior usando disolvente,
 10 (c) secar el granulado anterior y moler los gránulos secos,
 (d) preparar la mezcla de fármacos por separado cotamizando ciclofosfamida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
 (e) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (c) y la mezcla de fármacos de la etapa (d); y
 (f) lubricar la mezcla combinada obtenida en la etapa (e) para formar la mezcla final para la segunda capa.

15 Los excipientes de la segunda capa pueden seleccionarse en particular entre el grupo que consiste en una o más cargas, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes.

20 Los ejemplos de carga para la segunda capa incluyen, sin limitación, fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcar, HPC de baja sustitución, almidón pregelatinizado y una combinación de los mismos.

25 Los ejemplos de aglutinante para la segunda capa incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa MK GR) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de disgregante para la segunda capa incluyen, sin limitación, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón, almidón pregelatinizado y una combinación de los mismos.

30 Los ejemplos de lubricante para la segunda capa incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio o calcio, ácido esteárico, talco y combinaciones de los mismos.

35 Para preparar un comprimido de acuerdo con la presente invención, las capas de comprimido primera y segunda preparadas como se ha descrito anteriormente en el presente documento pueden comprimirse de la manera habitual en una prensa de comprimido bicapa.

Otro aspecto preferido de la presente invención también incluye un recubrimiento pelicular opcional sobre el comprimido bicapa. Los detalles con respecto al componente de material de recubrimiento pelicular son como se han descrito anteriormente en el presente documento.

40 De acuerdo con la presente invención, la capecitabina y la ciclofosfamida son sustancias físicamente incompatibles. Cuando ambos fármacos se mantuvieron a 40 °C (abiertos) durante 1 mes, se obtuvieron diferentes tipos de impurezas relacionadas con ciclofosfamida durante los estudios de preformulación. El % de impurezas relacionadas con la ciclofosfamida obtenido durante los estudios de preformulación es el siguiente.

45

Tabla 1: Estudios de preformulación relacionados con la combinación de Capecitabina + Ciclofosfamida

Muestra	Período de tiempo	Impureza A*	Impureza B*	Impureza C*	Impureza D*	Impureza total
Capecitabina + Ciclofosfamida	Inicial	ND	ND	ND	0,053 %	0,234 %
	1 mes	ND	ND	0,296 %	13,758 %	16,992 %
[Capecitabina + Ciclofosfamida] MCC PH101	Inicial	ND	ND	ND	0,033 %	0,865 %
	1 mes	ND	ND	0,235 %	12,407 %	14,499 %
[Capecitabina + Ciclofosfamida] Lactosa	Inicial	ND	ND	ND	0,025 %	0,204 %
	1 mes	ND	ND	0,113 %	8,178 %	10,146 %
[Capecitabina + Ciclofosfamida] Croscarmelosa sodio	Inicial	ND	ND	ND	0,575 %	1,010 %
	1 mes	ND	ND	0,086 %	5,014 %	5,893 %

(continuación)

Muestra	Período de tiempo	Impureza A*	Impureza B*	Impureza C*	Impureza D*	Impureza total
[Capecitabina + Ciclofosfamida]	Inicial	ND	ND	ND	0,022 %	0,192 %
Estearato de magnesio	1 mes	ND	ND	0,091 %	6,658 %	8,220 %

* La impureza A de ciclofosfamida es químicamente dihidrógeno fosfato de 3-[3-(2-cloroetilamino) etil amino] propilo.
 * La impureza B de ciclofosfamida es dihidrógeno fosfato de 3-aminopropilo.
 * La impureza C de ciclofosfamida es 3-3-cloroetil-2-oxo-2-hidroxi-1,3,6,2-oxadiazafosfonano.
 * La impureza D de ciclofosfamida es el clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina.

Los límites aceptables de las impurezas de ciclofosfamida mencionadas anteriormente de acuerdo con la presente invención son individualmente no superiores al 0,5 % p/p y la impureza total de ciclofosfamida no debe ser superior al 3 % p/p, cuando se determina después de un mes mantenida a 40 °C.

5

En consecuencia, los estudios de preformulación para la combinación de capecitabina y ciclofosfamida no cumplen con los límites aceptables mencionados anteriormente. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida que tiene un mayor potencial para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

10

Además, la presente invención proporciona una mejor eficacia terapéutica mediante la administración combinada de capecitabina y ciclofosfamida en lugar de cuando se usan por separado.

EJEMPLOS

15

El alcance de la invención no se limita de ninguna manera a los ejemplos que se desvelan.

Ejemplo 1 y 2

Ingredientes	Ejemplo 1 mg/comprimido	Ejemplo 2 mg/comprimido
Capecitabina	300,0	600,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 112)	57,0	114,0
Croscarmelosa de sodio	16,0	32,0
HPMC E-5	15,0	30,0
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Croscarmelosa de sodio	4,0	8,0
Estearato de magnesio	8,0	16,0
Total de la capa I	400,00	800,00
Ciclofosfamida	21,40	42,80
Celulosa microcristalina (Avicel PH 112)	133,80	267,60
Povidona K-90	3,40	6,80
Croscarmelosa de sodio	8,00	16,00
Estearato de magnesio	3,40	6,80
Total de la capa II	170,0	340,0
Peso total del núcleo del comprimido	570,00	1140,00
Polietilenglicol 4000	1,96	3,92
Polisorbato 80	0,40	0,80
Carboximetilcelulosa de sodio	0,32	0,64
Talco	3,09	6,18
Dióxido de titanio	3,09	6,18
Eudragit NE30D	2,94	5,88
Rojo de óxido férrico	0,1	0,2
Amarillo de óxido férrico	0,1	0,2

20

(continuación)

Ingredientes	Ejemplo 1 mg/comprimido	Ejemplo 2 mg/comprimido
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Peso total del comprimido recubierto	582,00	1164,00

Breve procedimiento de fabricación de los Ejemplos 1 y 2

Preparación de la capa de capecitabina:

- 5
1. Tamizar capecitabina, celulosa microcristalina (Avicel PH112), croscarmelosa de sodio, a través de un tamiz ASTM n.º 20.
 2. Colocar los materiales de la etapa 1 en un secador de lecho fluido y mezclar en seco durante 5 min a 50 °C.
 3. Disolver hipromelosa E5 en agua purificada usando un agitador.
 - 10 4. Granular los materiales en el secador de lecho fluido usando una solución aglutinante de la etapa 3.
 5. Secar los gránulos en el secador de lecho fluido a 55 °C.
 6. Hacer pasar los gránulos secos a través de un tamiz ASTM n.º 20.
 7. Tamizar croscarmelosa de sodio a través de un tamiz ASTM n.º 20 y mezclar con los gránulos de la etapa 6 en el mezclador durante 10 min a 25 RPM.
 - 15 8. Tamizar estearato de magnesio a través de un tamiz ASTM n.º 40 y mezclar con la mezcla de la etapa 7 durante 3 min.

Preparación de la capa de Ciclofosfamida:

- 20 9. Por separado, tamizar ciclofosfamida, celulosa microcristalina (Avicel PH 112), povidona k-90 y croscarmelosa de sodio, a través de un tamiz ASTM n.º 20. Mezclar en un mezclador durante 10 min a 25 RPM.
10. Tamizar estearato de magnesio a través de un tamiz n.º 40 y mezclar con la mezcla de la etapa 9 durante 3 min a 25 RPM.

Compresión del comprimido bicapa

11. Se comprimieron comprimidos bicapa usando la mezcla de la etapa 8 y la mezcla de la etapa 10 usando una máquina rotativa de compresión de comprimidos.
- 30 12. Los comprimidos se recubrieron usando una solución de recubrimiento que contenía polietilenglicol 6000, polisorbato 80, carboximetilcelulosa de sodio, talco, dióxido de titanio, Eudragit NE30D, rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico y agua purificada.
13. Envasar los comprimidos recubiertos con película en un envase adecuado usando una máquina de envasado.

35 Ejemplo 3 y 4

Ingredientes	Ejemplo 3 (mg/comprimido)	Ejemplo 4 (mg/comprimido)
Capecitabina	400,0	700,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	33,27	58,22
Lactosa anhidra	38,43	60,72
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	13,25	23,19
HPMC E-5	18,55	32,46
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	13,25	23,19
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil-200)	2,65	4,64
Estearato de magnesio	10,60	18,55
Total de la capa I	530,00	930,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	62,550	93,83
Fosfato de calcio dibásico, dihidrato (molido)	38,400	57,60
Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	21,000	31,50
Povidona K-90	3,40	5,10
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Ciclofosfamida	24,40	32,1
Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	4,60	6,90

(continuación)

Ingredientes	Ejemplo 3 (mg/comprimido)	Ejemplo 4 (mg/comprimido)
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	10,00	15,00
Talco	3,40	5,10
Sílice coloidal anhidra-E	1,70	2,55
Estearato de magnesio	3,40	5,10
Amarillo de óxido férrico	0,150	0,23
Total de la capa II	170,0	255,0
Peso total del núcleo del comprimido	700,00	1185,00
Polietilenglicol 4000	2,39	4,78
Polisorbato 80	0,49	0,98
Carboximetilcelulosa de sodio	0,39	0,78
Talco	4,74	9,48
Dióxido de titanio	4,74	9,48
Eudragit NE30D	2,152	4,30
Amarillo de óxido férrico	0,09	0,18
Rojo de óxido férrico	0,004	0,01
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.
Peso total del comprimido recubierto	715,00	1215,00

Breve procedimiento de fabricación de los Ejemplos 3 y 4

Preparación de la capa de capecitabina:

5

El procedimiento para la preparación de la capa de capecitabina fue similar al del ejemplo 1 y 2.

Preparación de la capa de Ciclofosfamida:

10

9. Cotamizar celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico deshidratado, almidón pregelatinizado y povidona K-90 a través de un tamiz ASTM n.º 30.

10. Mezclar en seco y granular la mezcla de la etapa 9 usando agua purificada. Secar los gránulos a 60 °C. Moler los gránulos a través de un molino.

15

11. Por separado, cotamizar ciclofosfamida, almidón pregelatinizado (Starch 1500) y croscarmelosa de sodio a través de un tamiz ASTM n.º 40.

12. Cotamizar talco y sílice coloidal anhidra E a través de un tamiz ASTM n.º 40. Se tamizó amarillo de óxido férrico a través de un tamiz ASTM n.º 80.

13. Mezclar los gránulos de las etapas 10, 11 y 12 en el mezclador.

14. Tamizar estearato de magnesio a través de un tamiz n.º 40 y mezclar con la mezcla de la etapa 13.

20

Compresión y recubrimiento con película del comprimido bicapa

El procedimiento para la preparación del recubrimiento pelicular es similar al de los ejemplos 1 y 2.

25 Perfil de disolución in vitro

Los comprimidos bicapa de combinación de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida preparados como las composiciones del ejemplo 1 al ejemplo 4 se sometieron a estudios de disolución en 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 a 37 ± 0,5 °C usando un aparato de cesta con velocidad de rotación a 100 rpm.

30

La Tabla 2 proporciona el perfil de disolución de comprimidos preparados de acuerdo con el ejemplo 1 al ejemplo 4.

Tiempo (Min)	% de Liberación de fármaco			
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
5	7	6	10	09
10	24	15	38	23
15	45	26	52	40
20	69	40	81	63

(continuación)

Tiempo (Min)	% de Liberación de fármaco			
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
30	94	73	99	91
45	100	93	103	101
60	100	97	103	103

Los datos del estudio de disolución anterior cumplen con los requisitos de ensayos de disolución de formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata.

5 Estudio de estabilidad

El estudio del perfil de impurezas A, B, C y D de ciclofosfamida de los ejemplos 1 a 4 se realizó a 30 °C/HR del 65 % durante 1 mes.

10 Los resultados del perfil de impurezas obtenidos son los siguientes:

	Período de tiempo	Impureza A	Impureza B	Impureza C	Impureza D	Impureza total
Ejemplo 1	Inicial	ND	ND	ND	ND	ND
	1 mes	ND	ND	ND	ND	0,023
Ejemplo 2	Inicial	ND	ND	ND	ND	ND
	1 mes	0,033 %	ND	ND	0,045 %	0,078 %
Ejemplo 3	Inicial	ND	ND	ND	ND	0,085 %
	1 mes	ND	0,072 %	ND	0,075 %	0,308 %
Ejemplo 4	Inicial	ND	ND	ND	ND	0,106 %
	1 mes	ND	0,058 %	ND	0,025 %	0,241 %

El perfil de impurezas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los ejemplos 1 a 4 cumple con los criterios de aceptación de impurezas individuales y totales de ciclofosfamida como se ha desvelado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral sólida en forma de un comprimido bicapa que comprende una combinación de dosis fija de capecitabina y ciclofosfamida, donde el comprimido bicapa comprende una primera capa y una segunda capa donde la primera capa comprende capecitabina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y la segunda capa comprende ciclofosfamida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente comprende adicionalmente un recubrimiento pelicular que cubre ambas capas.
2. La composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la primera capa contiene de 100 a 1500 mg de capecitabina.
3. La composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, donde la segunda capa contiene de 10 a 100 mg de ciclofosfamida.
4. La composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse entre uno o más diluyentes o cargas, uno o más aglutinantes, una o más sustancias de deslizamiento, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes y combinaciones de los mismos.
5. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una primera capa y una segunda capa donde la primera capa comprende capecitabina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y la segunda capa comprende ciclofosfamida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente comprende adicionalmente un recubrimiento pelicular que cubre ambas capas.
6. La composición farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2013028186 A [0007]