

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 900**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2017 PCT/SE2017/050418**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17192088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2017 E 17725373 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3452017**

54 Título: **Composición farmacéutica antineoplásica estable que comprende temozolomida y método de preparación de la composición**

30 Prioridad:

02.05.2016 EA 2016004
02.05.2016 SE 1600150

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2020

73 Titular/es:

DOUBLE BOND PHARMACEUTICAL AB (50.0%)
Virdings allé 32B
754 50 Uppsala, SE y
RESEARCH INSTITUTE OF PHYSICAL CHEMICAL
PROBLEMS OF THE BELARUSIAN STATE
UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

YURKSHTOVICH, MIKALAI;
VEYEUNIK, DZMITRY;
ALINOUSKAYA, VALIANTSINA;
ATRAKHIMOVICH, NATALIA;
HALOUCHYK, IRYNA;
BELIAEV, SERGEY;
YURKSHTOVICH, TATJANA;
BYCHKOUSKI, PAVEL;
FEDULAU, ALIAKSANDR y
TRUKHACHOVA, TATSIANA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 776 900 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

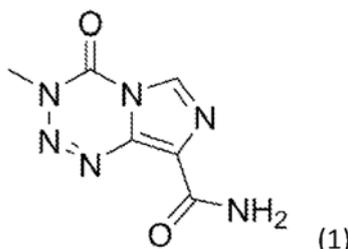
Composición farmacéutica antineoplásica estable que comprende temozolomida y método de preparación de la composición

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende el agente antineoplásico temozolomida, así como a la preparación y al uso de la misma.

Antecedentes de la invención

La temozolomida (TMZ), la 4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida de fórmula 1



es un agente antineoplásico alquilante para su uso en el tratamiento de gliomas cerebrales malignos, melanoma y otras enfermedades neoplásicas. La TMZ atraviesa la barrera hematoencefálica y se hidroliza espontáneamente para dar el compuesto activo en el SNC.

La dacarbazida (DTIC) es un fármaco similar, solo se metaboliza en el hígado y es más tóxico que la temozolomida (TMZ). Tanto la TMZ como la DTIC son profármacos y forman el mismo compuesto farmacológicamente activo, la 5-(3-dimetil-1-triazenil)imidazol-4-carboxamida (MTIC). La 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) es un metabolito secundario no deseado que se forma en composiciones de TMZ y DTIC. La TMZ no requiere el metabolismo para formar el compuesto farmacológicamente activo, la MTIC, mientras que la DTIC sí.

Las composiciones de TMZ comprenden una mezcla de TMZ y una sal sódica de fosfato de dextrano, y el contenido de impurezas de la AIC con respecto a la TMZ es de hasta un 0,3 % en el momento de la fabricación, y el contenido aumenta hasta aproximadamente un 0,5 % durante el almacenamiento a lo largo de 2 años.

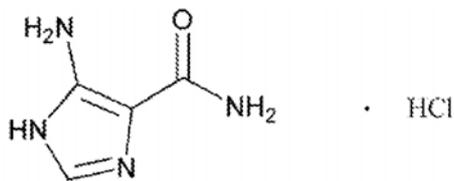
Además de la administración por vía oral, la TMZ se puede administrar por vía intratecal, tal como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 2006/060464 A1.

La TMZ atraviesa bien la barrera hematoencefálica, si bien tiene una semivida corta. La TMZ es absorbida rápidamente tras su administración oral, su concentración máxima en el plasma se alcanza al cabo de 0,7 h, y su semivida es de 1,8 h. A fin de mantener la concentración eficaz de TMZ, por ejemplo, en el cerebro, es necesaria una administración repetida del fármaco lo que se asocia a una molestia para los pacientes y provoca un riesgo de manifestación de los efectos tóxicos.

El documento BY 11838 C1 divulga un método de tratamiento combinado para tumores cerebrales malignos. El método comprende la extirpación quirúrgica del tejido tumoral seguida de la aplicación de la TMZ comprendida en un gel de fosfato de dextrano altamente sustituido con un pH de 7,2-7,4. La relación de peso seco de TMZ/ fosfato de dextrano altamente sustituido en la preparación es de 0,03:1,0. El gel liofilizado se reconstituye mediante la adición de agua estéril y se ajusta el pH antes de su uso, después se aplica a la superficie de la herida. El ajuste del pH se efectúa en el quirófano, no proporciona suficiente precisión y requiere mucho tiempo. Asimismo, la estructura del fosfato de dextrano altamente sustituido contiene un número elevado de grupos ácido fosfórico di- y trisustituidos, que proporcionan una reticulación adicional de macromoléculas, lo que reduce la capacidad para absorber agua y limita la cantidad de TMZ a 30 mg/g en el gel de fosfato de dextrano altamente sustituido. La baja concentración de TMZ en la composición implica que el volumen se debe aumentar para administrar una dosis mayor de la sustancia, es decir, el profármaco TMZ y, por tanto, aumenta también la cantidad administrada de fosfatos de dextrano altamente sustituido. Un aumento de 2 o 3 veces de la cantidad de fosfatos de dextrano altamente sustituido puede llevar a reacciones no deseadas asociadas a la duración del proceso de biodegradación. Además, tal como establecen los autores, la TMZ se descompone a un pH de 7,2 - 7,4, siendo parcialmente hidrolizada con la formación de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) en cantidades que superan los niveles aceptables con respecto a la TMZ.

Objetos de la invención

5 Un problema con la composición conocida es su contenido de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), que aumenta por encima del límite del 0,5 % en peso tras el almacenamiento del fármaco.



10 La presente invención pretende solventar este problema y proporciona una composición farmacéutica estable y reproducible que comprende temozolomida, así como un método de preparación de dicha composición.

Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene actividad antineoplásica y que comprende temozolomida en una relación en peso de un 5 a un 20 % en peso, y un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal en una relación de un 30 a un 80 % en peso, y el resto hasta el 100 % en peso es un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida, comprendiendo dicha composición menos de un 0,5 % en peso de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) con respecto al peso de temozolomida.

20 En las reivindicaciones dependientes se especifican realizaciones de la invención adicionales.

25 La presente invención proporciona, por tanto, una composición farmacéutica antineoplásica estable que comprende, o que consiste sustancialmente en, temozolomida (TMZ) y una mezcla de fosfatos de polisacárido en forma de sal y en forma ácida. La presente composición mantiene el pH en el intervalo requerido, es decir, 4,5-7,0, mediante lo cual no es necesario el ajuste del pH cuando se prepara la formulación que se va a usar, como ocurre con otras composiciones descritas en la técnica anterior. Otra ventaja muy importante es que la composición es muy estable y la cantidad de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un metabolito no deseado, es mucho menor en comparación con la de las composiciones usadas actualmente y esta cantidad no aumenta tras el almacenamiento.

30 Una forma preferente de la composición comprende de un 5 a un 20 % en peso de TMZ y de un 95 a un 80 % en peso de la mezcla de fosfatos de polisacárido en forma de sal y en forma ácida.

35 La presente invención proporciona además una formulación farmacéutica antineoplásica estable para administración intratecal en forma de un gel acuoso. La composición comprende, o consiste sustancialmente en, TMZ y una mezcla de fosfatos de polisacárido en forma de sal y en forma ácida. La relación en peso fosfatos de polisacárido en forma de sal/fosfatos de polisacárido en forma ácida es de aproximadamente 1:0,4 a 5:1. En otra realización, la relación en peso fosfatos de polisacárido en forma de sal/fosfatos de polisacárido en forma ácida es de aproximadamente 1:1 a 1:3.

40 Es preferente seleccionar el polisacárido entre el grupo que consiste en dextrano, almidón, hemicelulosa, celulosa y mezclas de los mismos.

45 El más preferente es el dextrano. En particular, el dextrano tiene una masa molecular de aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 100 kDa. El más preferente es el dextrano con una masa molecular de 60 kDa a 70 kDa.

La forma de sal del fosfato de polisacárido se selecciona entre el grupo que consiste en una sal de sodio, potasio, amonio, magnesio y calcio, o mezclas de las mismas. La más preferente es la de sodio.

50 De acuerdo con un aspecto preferente de la invención, la relación en peso de TMZ con respecto al fosfato de polisacárido total de la composición es de 1:4 a 1:19. En particular, la relación en peso de TMZ con respecto al fosfato de polisacárido total de la composición es de aproximadamente 1:9.

Otro objeto de la invención proporciona adicionalmente un primer método de preparación de la composición de la invención; comprendiendo el método las etapas de:

- 55
- a) proporcionar una solución de TMZ;
 - b) introducir una mezcla seca de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal y de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida a la solución de TMZ;
 - c) criodesecar la solución obtenida en la etapa b) a fin de obtener un precipitado; y
 - 60 c) esterilizar la composición.

La cantidad de TMZ está en el intervalo del 5-20 % en peso.

5 La cantidad de la mezcla seca de fosfato de polisacárido en forma de sal y de fosfato de un polisacárido en forma ácida, en la que la forma de sal está en el intervalo del 30 al 80 % en peso y el resto hasta el 100 % está en forma ácida.

La criodesecación se puede llevar a cabo usando crioprecipitación o liofilización.

10 La esterilización se puede efectuar usando cualquier método adecuado. Preferentemente mediante radiación.

La presente invención proporciona adicionalmente un segundo método de preparación de la composición de la invención, comprendiendo el método las etapas de:

- 15 a) proporcionar una mezcla de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal y de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida;
b) formar un hidrogel a partir de la mezcla mediante la adición de un disolvente acuoso;
c) criodesecar el gel;
20 d) añadir la TMZ en polvo al precipitado obtenido en la etapa c);
e) mezclar la TMZ en polvo y el precipitado;
f) opcionalmente moler la mezcla de precipitado y TMZ para formar una composición en polvo;
g) opcionalmente esterilizar la composición en polvo.

25 La cantidad de TMZ está preferentemente en el intervalo del 5-20 % en peso.

La cantidad de la mezcla seca de fosfato de polisacárido en forma de sal y de fosfato de un polisacárido en forma ácida, en la que la forma de sal está preferentemente en el intervalo del 30 al 80 % en peso y el resto hasta el 100 % está en forma ácida.

30 La criodesecación se puede llevar a cabo usando crioprecipitación o liofilización.

La esterilización se puede efectuar usando cualquier método adecuado. Preferentemente mediante radiación.

35 El disolvente usado en los ejemplos es agua aunque también puede ser otro líquido farmacológicamente aceptable tal como solución salina o tampón fosfato.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica en forma de un hidrogel para administración intratecal. El hidrogel se forma mediante contacto de la composición de la invención con un disolvente acuoso. El disolvente acuoso puede ser agua aunque también se pueden usar otros disolventes farmacológicamente aceptables tal como solución salina o tampón fosfato.

40 El hidrogel se obtiene mezclando 1 parte en peso de la composición descrita anteriormente con 10-30 partes en peso de disolvente acuoso.

45 Una realización preferente del hidrogel se obtiene mezclando 1 parte en peso de la composición descrita anteriormente con 10-15 partes en peso de agua estéril. Lo más preferente es 1 parte de composición y 15 partes de agua estéril.

50 El contenido de AIC de la formulación descrita anteriormente es inferior al 0,5 % en peso o inferior, en particular del 0,3 % en peso o del 0,1 % en peso o inferior.

55 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el hidrogel consiste esencialmente en un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal, un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida, TMZ y agua. El contenido de AIC es de aproximadamente un 0,01 % en peso o menos de TMZ. Lo más preferente es una formulación con cantidades no detectables de AIC mediante HPLC.

60 La formulación o formulaciones se pueden preparar añadiendo un disolvente acuoso a la composición obtenible mediante el primer método, o añadiendo un disolvente acuoso a la composición obtenible mediante el segundo método, descritos ambos previamente.

65 La composición/formulación farmacéutica y el hidrogel formado mediante contacto de la composición con un disolvente acuoso (es decir, la formulación) es útil en el tratamiento del cáncer. En particular, el cáncer se localiza en el cerebro, tal como los tumores cerebrales; grado II - IV de malignidad, tal como un oligoastrocitoma, un astrocitoma anaplásico y un glioblastoma.

La presente invención proporciona un hidrogel que comprende TMZ en el intervalo de 0,5-5 mg/ml. Por último, la formulación de acuerdo con la presente invención es útil en un método para tratar el cáncer, en el que una formulación que comprende la composición definida en la reivindicación 1 se administra a un sujeto mediante cualquier vía de administración adecuada.

5 El método se puede usar como primera línea de tratamiento o como segunda línea de tratamiento o en combinación con otros métodos. La formulación se puede implantar también en una cavidad causada por la extirpación de un tumor.

10 La invención se describirá ahora con más detalle con referencia a una serie de realizaciones preferentes.

Breve descripción de las figuras

15 Fig. 1. Las figuras 1a y 1b muestran los cromatogramas de HPLC del análisis del nivel de impurezas del contenido de AIC de una composición polimérica de TMX (a), y de la composición de TMX de la presente invención (b).

La figura 2 muestra la supervivencia postoperatoria de pacientes tratados con la composición/formulación de la presente invención y el grupo de control después de una extirpación total de tumores cerebrales de grado II-IV.

20 La figura 3 muestra la duración del periodo sin reaparición para los pacientes tratados con la composición/formulación de la presente invención y el grupo de control con tumores cerebrales.

Descripción detallada

25 Se ha de entender que la presente invención no se limita a las configuraciones, etapas de procedimiento y materiales particulares divulgados en el presente documento ya que tales configuraciones, etapas de procedimiento y materiales pueden variar en cierta manera. Se ha de entender que la terminología empleada en el presente documento se usa con el fin de describir realizaciones particulares solamente y no pretende ser limitante ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

30 La presente invención se comprende mejor con referencia a las siguientes definiciones, las figuras y la descripción proporcionada en el presente documento.

35 El máximo contenido de TMZ en la formulación farmacéutica declarada (20 % de la masa) se identificó en función de la solubilidad de la TMZ en agua u otros disolventes farmacológicamente aceptables que se añaden para preparar el implante en forma de gel. El límite inferior del contenido de TMZ (5 % de la masa) se debe a la eficacia mínima de la formulación farmacéutica declarada.

40 Los límites declarados del contenido de fosfato de polisacárido en forma de sal (del 30 al 80 % de la masa) y del contenido de fosfato de polisacárido en forma ácida (hasta el 100 % de la masa) en la formulación farmacéutica declarada se determinan mediante el aumento del contenido de clorhidrato de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (Compuesto A relacionado con la decarbazina USP), normalizado dentro del límite del 0,5 % de la masa para la sustancia farmacológica autorizada (TMZ). En la presente formulación farmacéutica el contenido de Compuesto A relacionado con la decarbazina es inferior al 0,5 % de la masa y es de hasta un 0,01 % del peso o, incluso, hasta cantidades no detectables mediante HPLC.

45 La relación de masas de los componentes de la formulación farmacéutica declarada se seleccionó experimentalmente, principalmente de acuerdo con la eficacia antineoplásica y la estabilidad de almacenamiento usando los indicadores siguientes: "Contenido cuantitativo de TMZ", Compuesto A relacionado con la decarbazina", "Absorción de agua", "Esterilidad".

EJEMPLOS 1-5. Fabricación de composiciones de fosfato de dextrano altamente sustituido que comprenden temozolomida.

55 Ejemplo 1. Se disponen 100 g de fosfato de dextrano, obtenido usando cualquier método conocido, en un recipiente de reacción, se añaden 5 l de agua destilada y la mezcla se agita hasta que se forma una suspensión homogénea. Se añade en porciones una solución de hidróxido sódico al 10 % a la suspensión de fosfato de dextrano en agua obtenida, con agitación durante 5 minutos y medición del pH tras la adición de cada porción. La adición de la solución de hidróxido sódico al 10 % se detiene cuando el pH del medio de reacción se estabiliza en 6,0-7,0. La mezcla de reacción se mantiene entonces durante 30 min a temperatura ambiente y se liofiliza. El contenido de fosfato de dextrano en forma sódica y el contenido de fosfato de dextrano en forma ácida en el producto liofilizado es de un 60 y un 40 % en peso, respectivamente.

65 Se añaden 10 g de temozolomida a 90 g del polvo liofilizado obtenido que consiste en la mezcla de fosfatos de dextrano en forma de sal y en forma ácida, la mezcla seca se agita concienzudamente, se divide en porciones de 1 g y se envasa en cualquier envase adecuado herméticamente cerrado y se esteriliza usando radiación gamma a una

dosis de 0,5 Mrad. La composición resultante comprende un 10 % en peso de temozolomida, un 54 % en peso de fosfato de dextrano en forma de sal y un 36 % en peso de fosfato de dextrano en forma ácida.

5 Ejemplo 2. Se disponen 80 g de fosfato de celulosa, obtenido usando cualquier método conocido, en un recipiente de reacción, se añaden 5 l de agua destilada y la mezcla se agita hasta que se forma una suspensión homogénea. Se añade en porciones una solución de hidróxido sódico al 10 % a la suspensión de fosfato de celulosa en agua obtenida, con agitación durante 5 minutos y medición del pH tras la adición de cada porción. La adición de la solución de hidróxido sódico al 10 % se detiene cuando el pH del medio de reacción se estabiliza en 6,0-7,0. La mezcla de reacción se mantiene entonces durante 30 min a temperatura ambiente y se liofiliza. El contenido de fosfato de celulosa en forma sódica y el contenido de fosfato de celulosa en forma ácida en el producto liofilizado es de un 70 y un 30 % en peso, respectivamente.

15 Se añaden 20 g de temozolomida a 80 g del polvo liofilizado obtenido que consiste en la mezcla de fosfatos de celulosa en forma de sal y en forma ácida, la mezcla seca se agita concienzudamente, se dispone en moldes de formación, se presuriza y las láminas obtenidas se colocan en bolsas de plástico herméticamente cerradas y se esterilizan usando radiación gamma a una dosis de 0,5 Mrad. La formulación resultante comprende un 20 % en peso de temozolomida, un 56 % en peso de fosfato de celulosa en forma de sal y un 24 % en peso de fosfato de dextrano en forma ácida.

20 Ejemplo 3. Se disponen 100 g de fosfato de dextrano, obtenido usando cualquier método conocido, en un recipiente de reacción, se añaden 5 l de agua destilada y la mezcla se agita hasta que se forma una suspensión homogénea. Se añade en porciones una solución de hidróxido de magnesio al 10 % a la suspensión de fosfato de dextrano en agua obtenida, con agitación durante 5 minutos y medición del pH tras la adición de cada porción. La adición de la solución de hidróxido de magnesio al 10 % se detiene cuando el pH del medio de reacción se estabiliza en 6,0-7,0. La mezcla de reacción se mantiene entonces durante 30 min a temperatura ambiente y se liofiliza. El contenido de fosfato de dextrano en forma magnésica y el contenido de fosfato de dextrano en forma ácida en el producto liofilizado es de un 80 y un 20 % en peso, respectivamente.

30 Se añaden 5 g de temozolomida a 95 g del polvo liofilizado obtenido que consiste en una mezcla de fosfatos de dextrano en forma de sal y en forma ácida, la mezcla seca se agita concienzudamente, se divide en porciones de 1 g y se envasa en cualquier envase adecuado herméticamente cerrado y se esteriliza usando radiación gamma a una dosis de 0,5 Mrad. La formulación resultante comprende un 5 % en peso de temozolomida, un 76 % en peso de fosfato de dextrano en forma de sal y un 19 % en peso de fosfato de dextrano en forma ácida.

35 Ejemplo 4. Se disuelven 10 g de temozolomida en 3 l de agua destilada estéril y 90 g de la mezcla que comprende un 60 % en peso de fosfato de dextrano en forma de sal y un 40 % en peso de fosfato de dextrano en forma ácida. La mezcla se agita hasta obtener una mezcla homogénea, después de lo cual se liofiliza y la mezcla seca se agita concienzudamente, se divide en porciones de 1 g y se envasa en cualquier envase adecuado herméticamente cerrado y se esteriliza usando radiación gamma a una dosis de 0,5 Mrad. La formulación resultante comprende un 10 % en peso de temozolomida, un 54 % en peso de la masa de fosfato de dextrano en forma de sal y un 36 % en peso de fosfato de dextrano en forma ácida.

Ejemplo 5. Preparación de una formulación farmacéutica

45 Se obtiene la formulación farmacéutica como en el ejemplo 1, excepto porque se usa la mezcla de fosfato de almidón en forma de sal y fosfato de almidón en forma ácida. La composición de la formulación farmacéutica declarada se muestra en la tabla 1.

50 Los contenidos de temozolomida y AIC se determinan mediante HPLC, véanse las figuras 1a y 1b, respectivamente). La solución se prepara de la siguiente manera para el experimento: Se introducen 0,2500 g de la formulación farmacéutica experimental en un matraz aforado de 25 ml, se añaden 20 ml de dimetil sulfóxido, la mezcla se trata con ultrasonidos durante 15 min y el volumen se ajusta con el mismo disolvente hasta la marca.

55 La solución resultante se filtra a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm. La solución se usa recién preparada.

Condiciones de la cromatografía: cromatografía líquida con el detector espectrofotométrico fijado en 254 nm,

60 - una columna de acero inoxidable de 250 x 4,6 mm rellena de gel de sílice octadecílico para la cromatografía con un tamaño de partícula de 5 µm, por ejemplo Nucleodur C18 Gravity.

Velocidad de la fase móvil - 1 ml/min. Volumen de muestra inyectada - 10 µl.

65 Fase móvil: 0,846 g/l de una solución acuosa de hexanosulfonato de sodio/metanol/ácido acético glacial en la relación 895,5:100:4,5.

La esterilidad de la formulación farmacéutica declarada se determinó usando métodos farmacéuticos convencionales.

5 Para determinar la absorción, se dispuso una muestra de 0,2 g de la formulación farmacéutica en 50 ml de agua destilada y se mantuvo durante 1 h. Después, el hidrogel se separó del exceso de líquido en un filtro de vidrio y se colocó en una botella de vidrio pesada previamente, se pesó y se secó en un horno de vacío sobre óxido de fósforo a 323 K hasta masa constante. La capacidad de absorción de agua de la formulación farmacéutica de la invención se calculó en función de la diferencia de masa entre la muestra hinchada y la muestra seca.

10 La formulación farmacéutica obtenida usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente se puede usar para la inyección intratecal, la administración local o para la producción de otras formulaciones previstas para administración oral.

Ejemplos 6-8. Producción de formas farmacéuticas orales

15 Ejemplo 6. La formulación farmacéutica obtenida usando cualquiera de los métodos descritos en los ejemplos 1-5 se mezcla en cantidades de aproximadamente 50 mg (el cálculo se efectúa para 5 mg de contenido de temozolomida) con los adyuvantes: lactosa - 90 mg, carboximetil almidón de sodio - 7,5 mg, dióxido de silicio coloidal - 0,2 mg, ácido tartárico - 3,0 mg. La mezcla resultante se somete a granulación húmeda o seca. El granulado obtenido se introduce en cápsulas de gelatina dura. El fármaco está previsto para uso oral a una dosis de 5 mg de temozolomida.

20

Ejemplo 7. La formulación farmacéutica obtenida usando cualquiera de los ejemplos 1-5 descritos se mezcla en cantidades de aproximadamente 500 mg (el cálculo se efectúa para 50 mg de contenido de temozolomida) con los adyuvantes: 55 mg de lactosa, 15 mg de carboximetil almidón de sodio, 10,0 mg de ácido tartárico, 14 mg de ácido esteárico. La mezcla resultante se somete a granulación húmeda o seca y el granulado obtenido se envía a compresión. Se obtienen comprimidos previstos para uso oral a una dosis de 50 mg de temozolomida.

25

Ejemplo 8. La formulación farmacéutica obtenida usando cualquiera de los ejemplos 1-5 descritos en forma de gel se mezcla en cantidades de aproximadamente 2500 mg (el cálculo se efectúa para 250 mg de contenido de temozolomida) con los adyuvantes: lactosa - 180 mg, carboximetil almidón de sodio - 28 mg, ácido tartárico - 20 mg, y se somete a granulación húmeda. Los gránulos se espolvorean con estearato de calcio (o de magnesio) y se envasan en envases desechables. El fármaco está previsto para un único uso oral a una dosis de 250 mg de temozolomida.

30

35 La evaluación de la eficacia de la formulación farmacéutica antineoplásica declarada se llevó a cabo en un entorno clínico en 41 pacientes (grupo experimental) con tumores cerebrales malignos (grado II-IV). En el quirófano, se añadieron 15 ml de agua estéril a 1 g de la formulación farmacéutica declarada que contenía un 10 % en peso de temozolomida, un 54 % en peso de fosfato de dextrano en forma sódica y un 36 % en peso de fosfato de dextrano en forma ácida y se mantuvo durante 20-30 min hasta que se formó una masa densa homogénea. La masa resultante se implantó en la cavidad del tumor extirpado.

40

45 Las figuras 2 y 3 presentan los resultados del estudio. El uso de la formulación farmacéutica antineoplásica divulgada en el presente documento lleva a un incremento sustancial de la vida media de los pacientes con tumores cerebrales malignos y a una reducción del riesgo de recaída.

50 La Tabla 1 muestra que la composición de la presente invención es estable durante al menos 2,5 años de almacenamiento y que la cantidad de AIC no aumenta durante el almacenamiento. Se midieron el contenido de TMX y AIC, la cantidad de absorción de agua y la esterilidad y los resultados se muestran en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1. Composición de la formulación farmacéutica antineoplásica declarada y estabilidad de almacenamiento

N.º	PS	Sal	Composición (% en peso)			Indicadores de calidad en el momento de la producción				Indicadores de calidad después de 2,5 años de almacenamiento			
			TMZ	PSP sal	PSP ácido	Contenido (% en peso)		Absorción de agua (g/g)	Esterilidad	Contenido (% en peso)		Absorción de agua (g/g)	Esterilidad
						TMZ	AIC			TMZ	AIC		
1	dextrano	Na	10	54	36	10	Nd.	27	esteril	10	Nd.	27	esteril
2	celulosa	Na	20	56	24	20	0,12	28	esteril	20	0,13	28	esteril
3	dextrano	Mg	5	76	24	5	0,18	21	esteril	5	0,18	21	esteril
4	dextrano	K	10	54	36	10	Nd.	27	esteril	10	Nd.	27	esteril
5	almidón	Na	10	54	36	10	0,28	34	esteril	10	0,28	34	esteril
6	dextrano	Na	5	80	15	5	0,22	34	esteril	5		34	esteril
7	dextrano	Ca	10	54,8	35,2	10	Nd.	20	esteril	10	Nd.	20	esteril
8	dextrano	Na	20	30	50	20	0,09	24	esteril	20	0,09	24	esteril
9	almidón	K	5	64,5	30,5	5	0,15	28	esteril	5	0,15	28	esteril
10	almidón	Na	10	68,8	21,2	10	0,28	35	esteril	10	0,28	35	esteril
11	dextrano	Na	10	64,1	25,9	10	0,08	32	esteril	10	0,08	32	esteril

Abreviaturas: PS: Polisacárido PSP sal: Fosfato de polisacárido en forma de sal; PSP ácido: Fosfato de polisacárido en forma de ácido, TMZ: Temozolomida; AIC: 5-aminoimidazol-4-carboxamida; Nd: No detectable

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que tiene actividad antineoplásica y que comprende temozolomida en una relación en peso de un 5 a un 20 % en peso, y un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal en una relación de un 30 a un 80 % en peso, y el resto hasta el 100 % en peso es un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida, comprendiendo dicha composición menos de un 0,5 % en peso de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) con respecto al peso de temozolomida.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los fosfatos de polisacárido se seleccionan entre dextrano, almidón, celulosa y mezclas de los mismos.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el polisacárido es dextrano.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el dextrano tiene una masa molecular de 40 a 100 kDa, preferentemente tiene una masa molecular de 60 a 70 kDa.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal es una sal de sodio, amonio, potasio, magnesio o calcio y/o mezclas de las mismas.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la sal es una sal de sodio.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la relación en peso de temozolomida con respecto al fosfato de polisacárido total es de 1:4 a 1:19.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la relación en peso es de aproximadamente 1:9.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la relación en peso del fosfato de polisacárido en forma de sal con respecto al fosfato de polisacárido en forma ácida es de 30:65 a 80:15.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la relación en peso del fosfato de polisacárido en forma de sal con respecto al fosfato de polisacárido en forma ácida es de aproximadamente 55:35.
11. Un método para preparar una composición farmacéutica tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende las etapas de:
- proporcionar una solución acuosa de TMZ;
 - introducir una mezcla seca de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal y de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida a la solución de TMZ;
 - criodesecar la solución obtenida en la etapa b) a fin de obtener un precipitado; y
 - esterilizar la composición.
12. Un método para preparar una composición farmacéutica tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende las etapas de:
- proporcionar una mezcla de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma de sal y de un fosfato de un polisacárido altamente sustituido en forma ácida, en la que la forma de sal está en el intervalo del 30-80 % en peso de la mezcla y el resto hasta el 100 % está en forma ácida; b) formar un hidrogel que comprende la mezcla de los fosfatos de polisacárido mediante la adición de un disolvente acuoso;
 - criodesecar el gel;
 - añadir la temozolomida en polvo al precipitado obtenido en la etapa anterior;
 - mezclar la temozolomida en polvo y el precipitado; y
 - opcionalmente esterilizar la composición en polvo.
13. Una formulación farmacéutica en una forma de administración para implantación local, intratecal, o para administración oral, comprendiendo dicha formulación la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y, opcionalmente, al menos un agente adyuvante.
14. Una formulación farmacéutica en forma de polvo, gránulos, suspensión, emulsión, cápsulas, microgránulos, comprimidos, láminas/oblas para la preparación de geles, hidrogel, un gel listo para su uso o un parche transdérmico, comprendiendo dicha formulación la formulación de acuerdo con la reivindicación 13.
15. Un hidrogel que comprende la composición definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la cantidad de temozolomida está en el intervalo de 0,5-5 mg/ml.
16. El hidrogel de acuerdo con la reivindicación 15, preparado mezclando 1 parte en peso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 con 10-30 partes en peso de un disolvente acuoso.

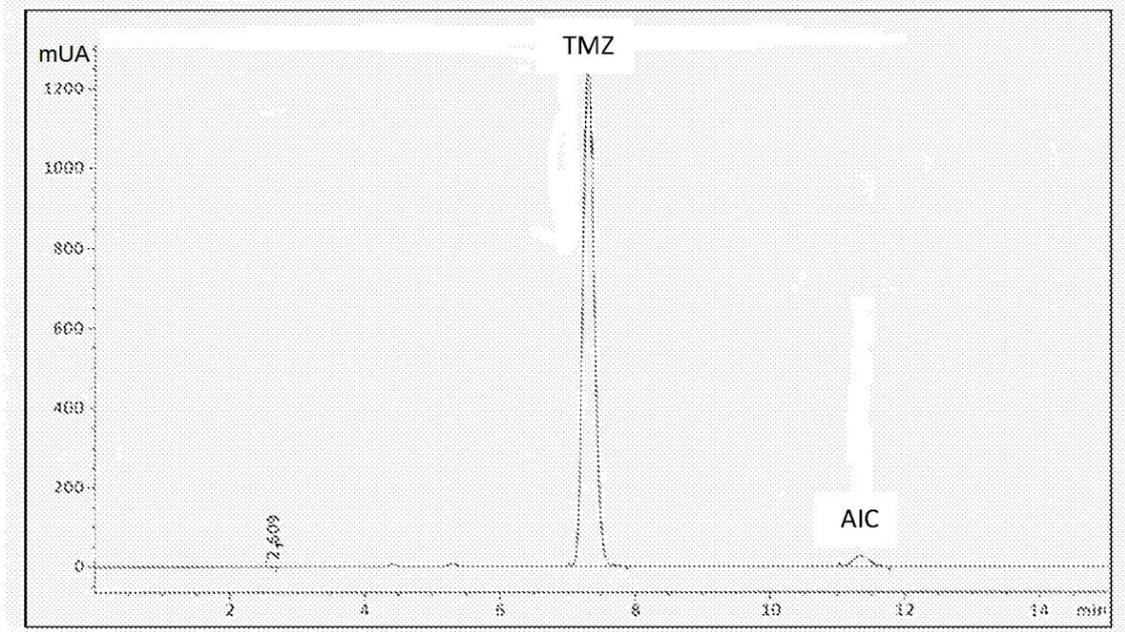
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o las formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 13-16 para su uso en el tratamiento del cáncer.

5 18. La composición o la formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el cáncer es cáncer de cerebro.

19. Un hidrogel de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 para su uso en la administración intratecal para el tratamiento del cáncer.

Fig. 1

a)



b)

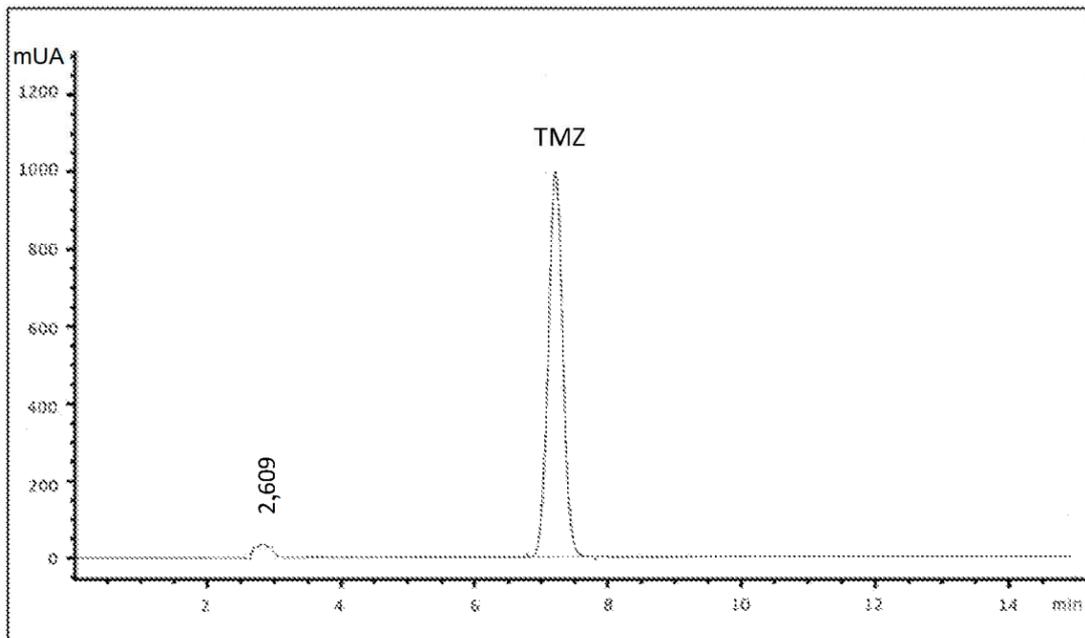


Fig.2

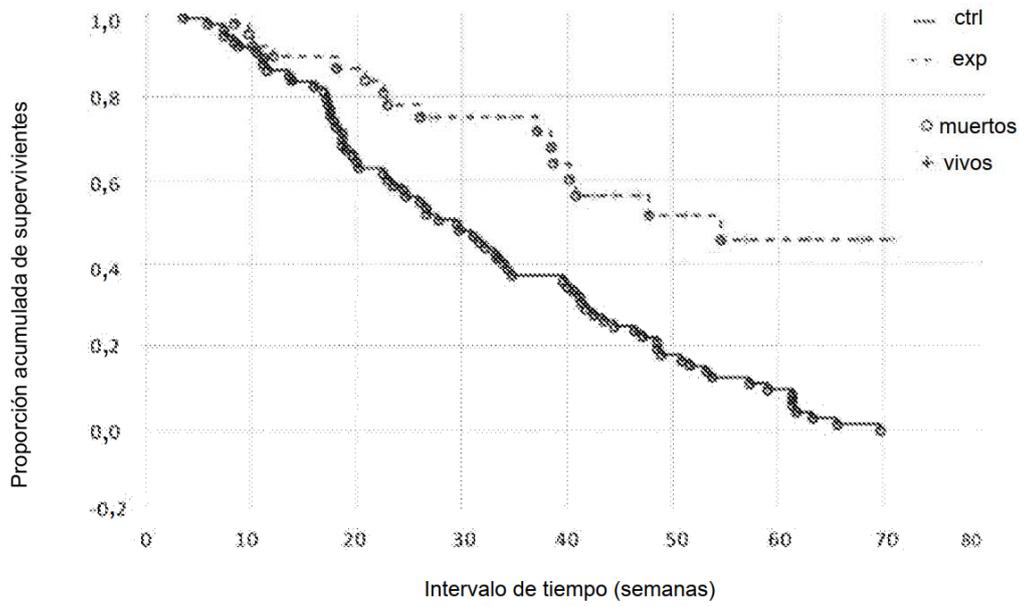


Fig. 3

