



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 998**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/336 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00906438 .7**

86 Fecha de presentación : **21.02.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1156829**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2001**

54 Título: **Formulación estable que contiene fumagillina.**

30 Prioridad: **26.02.1999 FR 99 02401**
27.07.1999 FR 99 09702

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Abramovici, Bernard y**
Dubois, Jean-Luc

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

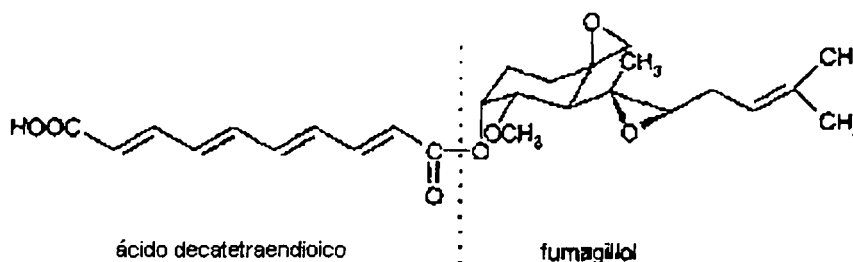
DESCRIPCIÓN

Formulación estable que contiene fumagillina.

La presente invención se refiere a una formulación estable de fumagillina. En particular la presente invención se refiere a una formulación estable de fumagillina para administración oral o rectal.

La fumagillina es un antibiótico descrito por primera vez en 1951 (The Merck Index, 12ª edición, n. 4308). Al principio, la fumagillina se utilizaba para prevenir o controlar las enfermedades parasitarias en la cría de pescados y de abejas. Más recientemente, la fumagillina se ha declarado de interés en terapia humana. En particular, se podrá referirse a la solicitud de patente WO 96/30010 que subraya la eficacia de la fumagillina en el tratamiento de infecciones intestinales debidas a microsporidios y/o criptosporidios principalmente en pacientes afectados por el virus VIH.

La fumagillina, éster mono [4-(1,2-epoxi-1,5-dimetil-4-hexenil)-5-metoxi-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il] del ácido 2,4,6,8-decatetraendioico de fórmula:



es muy inestable a temperatura ambiente y debe conservarse a -80°C. La fumagillina presenta diversas funciones inestables: inestables a temperatura ambiente, inestables a la luz, fácilmente oxidables o hidrolizables. Puede referirse a diferentes estudios efectuados sobre la fumagillina, principalmente en: *J. Agric. Food Chem.* 1991, 39, 2206-2213; *J. Pharm. Sci.* 1976, 65(1), 1-22; *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 5610-5617 y *J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed.* 1954, 43, 536-543. Las diferentes degradaciones que puede experimentar la fumagillina se deben pues principalmente a la presencia de funciones epoxi, de la función éster y de dobles enlaces conjugados.

Para que la fumagillina pueda utilizarse como medicamento, debe prepararse una formulación farmacéutica estable a temperatura ambiente, fácilmente almacenable.

Determinadas composiciones estables de derivados de fumagillol han sido ya descritas.

Por ejemplo la patente EP 602586 describe composiciones farmacéuticas estables que contienen un derivado de fumagillol y un éster de ácido graso y de glicerol o de poliglicerol. La solicitud de patente EP 799616 describe composiciones farmacéuticas para la administración por vía oral que comprende un derivado de fumagillol y una base oleaginosa, siendo dichas composiciones estables contra el ácido gástrico. Ninguno de estos dos documentos describe específicamente una formulación de la fumagillina.

Según la presente invención, se ha descubierto ahora que en el caso de la fumagillina, utilizando un agente hidrófobo: el éster de propilenglicol dicaprato/dicaprilato se obtiene una formulación estable. Se obtiene así una formulación de la fumagillina estable a temperatura ambiente, sin ayuda de agente estabilizante o antioxidante.

El éster de propilenglicol dicaprato/dicaprilato aún denominado ácido dicaprilcaprato de propilenglicol se comercializa bajo la marca Labrafac® PG.

Así la presente invención se refiere a una formulación estable, administrable por vía oral que contiene la fumagillina y propilenglicol dicaprato/dicaprilato.

En particular, la formulación según la presente invención se presenta en forma de una cápsula dura o de una cápsula blanda que contiene la fumagillina y de propilenglicol dicaprato/dicaprilato. La cápsula dura o la cápsula es preferentemente no translúcida, por ejemplo coloreada o blanca opaca. Para asegurar la estanqueidad de estas formulaciones, dichas cápsulas duras o cápsulas podrán precintarse o sellarse.

El procedimiento LEMS (Liquid Encapsulation by Micro Spray) se efectúa en continuo a la salida directa de las máquinas de llenado de las cápsulas duras (LEMS capsugel). Consiste en sellar cápsulas duras Licaps por un procedimiento de pulverización-atomización de líquido hidroalcohólico y secado que permite el encolado de la gelatina sobre ella misma entre el cuerpo y el forro de la cápsula dura, asegurando así la estanqueidad deseada.

En el procedimiento clásico de precintado, las cápsulas duras que provienen de las máquinas de llenado se colocan en una máquina de precintar que comprende un tapete soporte de cápsulas duras (colocadas planas en los alvéolos y en

contacto con un disco inferior). Bajo el tapete circulante, se colocan discos verticales, que por rotación en una disolución de gelatina acaban depositando entre el cuerpo y el forro de la cápsula dura una banda de gelatina; opcionalmente se puede efectuar un doble paso de cápsulas duras, es decir un doble precintado pues en el primer paso puede haber generación de microburbujas de aire a nivel de la banda de gelatina depositada; ésta es una operación de seguridad frente a la estanqueidad.

Se podrá asimismo utilizar una formulación en forma de cápsula dura (o cápsula) que contiene una cápsula dura (o cápsula respectivamente) de tamaño más pequeño que contiene la fumagillina y el propilenglicol dicaprato/dicaprilato.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a formulaciones líquidas bebibles que contienen una mezcla de fumagillina y de propilenglicol dicaprato/dicaprilato. Estas formulaciones pueden presentarse en forma de jarabe preferentemente conservado en frasco multidosis o en forma de líquido acondicionado en ampolla unidosis. Preferentemente, los frascos o ampollas utilizados no son translúcidos, por ejemplo, en vidrio marrón.

La presente invención tiene asimismo por objeto formulaciones estables, administrables por vía rectal, que contienen la fumagillina y el propilenglicol dicaprato/dicaprilato. Estas composiciones se acondicionan preferentemente en recipiente unidosis con cánula.

Las formulaciones según la invención comprenden ventajosamente 0,2 a 15% (p/p) preferentemente 5 a 12% (p/p) de fumagillina.

Las formulaciones según la invención pueden asimismo contener otros excipientes farmacéuticos. Se podrá en particular utilizar un agente tixotrópico o viscoso como por ejemplo sílice coloidal: prefiriéndose Aerosil® R972 o Aerosil® R974, o bien etilcelulosa, Aerosil® R972.

La preparación de formulaciones se realiza de la manera siguiente: la fumagillina se añade al propilenglicol dicaprato/dicaprilato en agitación suave a fin de homogeneizar la mezcla. Las cápsulas duras se rellenan a continuación con esta mezcla mediante una máquina semiautomática.

La presente invención tiene asimismo por objeto la utilización de estas formulaciones estables de la fumagillina para la preparación de medicamentos destinados a tratar las infecciones intestinales debidas a microesporidios y/o a criptosporidios así como para el tratamiento de dichas infecciones.

Más específicamente, la invención se refiere a la utilización de estas formulaciones en los enfermos del SIDA y para las infecciones intestinales cuyo principal responsable es el parásito *Enterocytozoon bieneusi*.

La dosis habitual de principio activo a administrar varía naturalmente según la edad y el peso del paciente, así como según el tipo y la gravedad de la patología a tratar.

En general para un adulto que tenga una constitución normal, la dosis habitual de principio activo, que ha de administrarse según la invención, está comprendida entre 1 y 100 mg, preferentemente entre 40 y 80 mg, en particular 60 mg.

Las formas unitarias pueden contener de 1 a 100 mg de principio activo ventajosamente de 5 a 50 mg o preferentemente 7 a 30 mg, en particular 20 mg. Dichas dosis unitarias se administran en general 1 a 4 veces al día, preferentemente 3 veces al día. Este tipo de tratamiento dura de 1 a 4 semanas, preferentemente 2 semanas.

Ejemplo 1

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Labrafac®PG	215 mg

para una cápsula dura Licaps "blanca opaca" tamaño 0 rellena con 235 mg.

Mezcla

El Labrafac®PG se incorpora en un recipiente apropiado. En agitación muy suave, se añade progresivamente el principio activo y se agita hasta obtener una disolución homogénea.

ES 2 286 998 T3

Rellenado

Las cápsulas duras de tipo Licaps “blanca opaca” tamaño nº 0, de peso teórico 235 mg se rellenan con la mezcla anterior con ayuda de una máquina semiautomática “HIBAR”.

Ejemplo 2

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Labrafac®PG	400 mg

para una cápsula dura Licaps naranja sueca op.C314 tamaño 0 rellena con 420 mg.

Ejemplo 3

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Labrafac®PG	215 mg

para una cápsula dura Licaps naranja sueca op.C314 tamaño 3 rellena con 235 mg.

Ejemplo 4

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Aerosil® R972	11,75 mg
Labrafac®PG	223,25 mg

para una cápsula dura Licaps “blanca opaca” tamaño 3 rellena con 250 mg.

Ejemplo 5

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Aerosil® R972	25 mg
Labrafac®PG	475 mg

para una cápsula dura Licaps naranja sueca op.C314 tamaño 0 rellena con 520 mg.

ES 2 286 998 T3

Ejemplo 6

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Labrafac®PG	c.s.p. 5 ml

Ampolla bebible de vidrio marrón de 5 ml.

Ejemplo 7

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	200 mg
Labrafac®PG	c.s.p. 10 ml

Frasco multidosis de vidrio marrón de 10 ml.

Ejemplo 8

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Aerosil® R972	25 mg
Labrafac®PG	475 mg

Para una cápsula blanda blanca opaca terminada de 520 mg.

Ejemplo 9

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Aerosil® R972	50 mg
Labrafac®PG	950 mg

Gel rectal en recipiente unidosis con cánula.

ES 2 286 998 T3

Ejemplo 10

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Aerosil® R972	250 mg
Labrafac®PG	4750 mg

Gel rectal en recipiente unidosis con cánula.

Ejemplo 11

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Labrafac®PG	215 mg

para una cápsula dura Licaps “blanca opaca” tamaño 1 rellena con 235 mg.

Ejemplo 12

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Aerosil® R972	16 mg
Labrafac®PG	214 mg

para una cápsula dura Licaps “blanca opaca” de tamaño 1 rellena con 250 mg.

Ejemplo 13

Constituyente	Fórmula unitaria
Fumagillina	20 mg
Labrafac®PG	215 mg

Para una cápsula dura Licaps “blanca opaca” tamaño 1 rellena con 235 mg contenidos en una cápsula dura Licaps “blanca opaca” tamaño 0.

ES 2 286 998 T3

Ejemplo 14

Cápsula dura Licaps “blanca opaca” tamaño 1 según el EJEMPLO 11 o 12 precintada con la fórmula del precinto siguiente:

Fórmula del precinto para una cápsula dura

Constituyente	Fórmula unitaria
Parches planos de gelatina 200	0,192 mg
Agua purificada	2,208 mg
* eliminada a lo largo del procedimiento (secado)	

Ejemplo 15

Cápsula dura Licaps “blanca opaca” de tamaño 1 según el EJEMPLO 11 ó 12 precintada con la fórmula del precinto siguiente:

fórmula de sellado (máquina LEMS) : disolución hidroalcohólica (50/50) (eliminada a lo largo del procedimiento).

Una disolución hidroalcohólica se pulveriza en las cápsulas duras y se efectúa un secado a una temperatura de 44°C. El agua reduce la Tg (transición vítrea) de la gelatina. El alcohol reduce la tensión superficial y permite la ascensión capilar entre el cuerpo y el forro. El aumento de temperatura permite la evaporación y la fusión de la gelatina sobre ella misma.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n estable que contiene a modo de principio activo la fumagillina, **caracterizada** porque la fumagillina est3 estabilizada por un agente hidr3fobo consistente en propilenglicol dicaprato/dicaprilato.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1 **caracterizada** porque contiene un agente tixotr3pico.
3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 **caracterizada** porque el agente tixotr3pico es la s3lice coloidal.
- 10 4. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizada** porque se puede administrar por v3a oral.
5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4 **caracterizada** porque se presenta en forma de c3psula dura o de c3psula.
- 15 6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5 **caracterizada** porque se presenta en forma de c3psula o de c3psula dura sellada.
7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5 **caracterizada** porque se presenta en forma de c3psula o de c3psula dura precintada.
- 20 8. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en la que la c3psula dura o la c3psula no es transl3cida.
9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4 **caracterizada** porque es bebible.
- 25 10. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 9 **caracterizada** porque se presenta en forma de jarabe conservado en frasco multidosis o en ampolla unidosis no transl3cida.
11. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizada** porque se puede administrar por v3a rectal.
- 30 12. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 **caracterizada** porque contiene 0,2 a 15% (p/p) de fumagillina.
13. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizada** porque contiene 8 a 10% (p/p) de fumagillina.
- 35 14. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 13 **caracterizada** porque contiene 20 mg de fumagillina y 215 mg de propilenglicol dicaprato/dicaprilato en una c3psula dura.
- 40 15. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 **caracterizada** porque contiene 5 a 12% (p/p) de fumagillina.
16. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 u 8 **caracterizada** porque contiene 20 mg de fumagillina y 400 mg de propilenglicol dicaprato/dicaprilato en una c3psula dura.
- 45 17. Formulaci3n farmac3utica seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizada** porque contiene 20 mg de fumagillina, 25 mg de s3lice coloidal y 475 mg de propilenglicol dicaprato/dicaprilato en una c3psula o una c3psula dura.
- 50 18. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 17 **caracterizada** porque la cantidad de s3lice coloidal es de 11,75 mg y la de propilenglicol dicaprato/dicaprilato de 223,25 mg en una c3psula dura.
19. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 17 **caracterizada** porque la cantidad de s3lice coloidal es de 16 mg y la de propilenglicol dicaprato/dicaprilato es de 214 mg en una c3psula dura.
- 55 20. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 9 o 10 **caracterizada** porque contiene 20 mg o 200 mg de fumagillina.
21. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 11 **caracterizada** porque contiene 20 mg de fumagillina, 50 mg de s3lice coloidal y 950 mg de propilenglicol dicaprato/dicaprilato.
- 60 22. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 11 **caracterizada** porque contiene 20 mg de fumagillina y porque la cantidad de s3lice coloidal es de 250 mg y la cantidad de propilenglicol dicaprato/dicaprilato es de 4750 mg.
- 65 23. Utilizaci3n de la formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricaci3n de medicamentos destinados a tratar y/o combatir las infecciones intestinales debidas a microesporidios y/o a criptoesporidios.