(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 768 266**

(51) Int. CI.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2012 PCT/US2012/053533**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033642**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 12766751 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2750668**

(54) Título: **Formulaciones y formas de dosificación de fosfolípidos oxidados**

(30) Prioridad:

01.09.2011 US 201161529989 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2020

(73) Titular/es:

VASCULAR BIOGENICS LTD. (100.0%)
8 Hasatat St.
Modiin 7178106, IL

(72) Inventor/es:

SHER, NAAMIT;
YOUNG, VICTOR, M.;
MCNAUGHTON, ALYN;
BAKHSHAEE, MASSOUD y
WILDING, IAN, ROBERT

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Formulaciones y formas de dosificación de fosfolípidos oxidados

Campo y antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al campo de la farmacología y más particularmente, pero no exclusivamente, a nuevas formas farmacéuticas orales de fosfolípidos oxidados.

Los fosfolípidos oxidados han sido descritos previamente como útiles en el tratamiento de afecciones médicas tales como, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades y trastornos inflamatorios.

La solicitud de patente internacional nº PCT/IL2004/000453 (Publicación nº WO 04/106486), del presente cesionario, describe lípidos oxidados para la prevención y el tratamiento de la inflamación asociada con los lípidos oxidados endógenos. Se describe un ejemplo de tales compuestos y se conoce como CI-201 (1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina), denominado también en la técnica VB-201. Se encontró que el VB-201 es un fármaco activo por vía oral, útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios tales como ateroesclerosis, psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal.

La solicitud de patente internacional nº PCT/IL01/01080 (Publicación nº WO 02/41827), del presente cesionario, describe lípidos oxidados para la prevención y el tratamiento de la ateroesclerosis y enfermedades relacionadas.

Antecedentes adicionales de la técnica incluyen las solicitudes de patentes internacionales números PCT/IL05/000735 (Publicación nº WO 06/006161), PCT/IL02/00005 (Publicación nº WO 02/053092), PCT/IL08/000013 (Publicación nº WO 08/084472), PCT/IL2009/001049 (Publicación nº WO 2010/052718 A1) y PCT/IL2009/000949 (Publicación nº WO 2010/041242 A2), siendo todas ellas también del presente cesionario.

Recientemente, y en vista del prometedor efecto terapéutico de VB-201, se han realizado estudios clínicos para evaluar la toxicidad, la eficacia y los parámetros farmacocinéticos de VB-201 administrado por vía oral. Los resultados obtenidos demostraron que dosis diarias de 80 mg de VB-201 al día o menos son seguras, bien toleradas y eficaces para inhibir los procesos inflamatorios, que un porcentaje sustancial de VB-201 es absorbido en el torrente sanguíneo y que las concentraciones plasmáticas de VB-201 son relativamente estables cuando se administra VB-201 una vez al día, y se describen en la solicitud de patente internacional PCT/IL2011/000008, presentada el 5 de enero de 2011, (Publicación nº WO 2011/083465). La PCT/IL2011/000012 (Publicación nº WO 2011/083469) describe formas farmacéuticas unitarias, métodos y regímenes de tratamiento que utilizan VB-201.

En vista de los potenciales efectos terapéuticos de los fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201), surge la necesidad de formulaciones aplicables industrial y farmacéuticamente que contengan fosfolípidos oxidados, tales como VB-201, como ingrediente activo.

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas definidas en las reivindicaciones adjuntas, que comprenden un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) que tiene una estructura como se describe en la presente memoria (véase, por ejemplo, las fórmulas (I), (II), y (III)) y un agente antiadherente y un vehículo termoablandable. Estas composiciones son útiles como composiciones de llenado líquido, que se pueden colocar en receptáculos farmacéuticos, tales como cápsulas (p. ej., cápsulas de gelatina de cubierta dura). Los inventores han descubierto que ciertos fosfolípidos oxidados de la presente divulgación tienden a ser adherentes (es decir, pegajosos) y opcionalmente higroscópicos. Estas propiedades físicas pueden surgir por experimentar una transición de fase a una temperatura relativamente baja (p. ej., a aproximadamente 25-30 ºC). Como resultado, estos fosfolípidos oxidados son difíciles de formular en las formas farmacéuticas tradicionales, tales como comprimidos o cápsulas llenas de composiciones líquidas. Un fosfolípido oxidado ejemplar es 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201).

Las cápsulas constituyen una de las principales formas farmacéuticas para productos farmacéuticos y productos alimenticios saludables. El procedimiento de producción de cápsulas llenas de líquido se asocia típicamente con varias dificultades. Por ejemplo, en las composiciones de llenado de cápsulas que se pueden usar junto con cápsulas blandas, el ingrediente activo necesita estar en estado solubilizado en una mezcla de disolventes. Obtener una solución adecuada de la sustancia farmacéuticamente activa puede ser un reto. A menudo no es posible disolver la sustancia farmacéuticamente activa en un volumen de disolvente lo suficientemente pequeño como para producir una cápsula del tamaño apropiado desde el punto de vista económico y de aceptación del paciente. Además, el disolvente, excipiente o vehículo por sí mismo debe tener suficiente poder de solvatación para disolver la cantidad deseada de la sustancia farmacéuticamente activa para producir una solución razonablemente concentrada, mientras que al mismo tiempo no hidrolice, disuelva ni decolore la cubierta de la cápsula. Además, la composición de llenado en su conjunto debe ser químicamente compatible con el material de la cápsula y evitar la degradación del material una vez que ha sido encapsulada, así como ser inerte o reducir la interacción química adversa con el ingrediente activo. La actividad biológica del ingrediente activo no se debe ver significativamente afectada. Por consiguiente, pueden surgir retos de

desarrollo para equilibrar todas estas características a la vez que se tiene en cuenta la naturaleza química del ingrediente activo.

Los inventores han descubierto que las cápsulas que contienen fosfolípidos oxidados en un vehículo líquido no son suficientemente estables (p. ej., se produjeron escapes y fisuras).

Se contempló la tecnología de cápsulas duras llenas de líquido para superar los retos sustanciales asociados con la producción de una formulación de fosfolípido oxidado comercialmente viable (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219). Las cápsulas duras generalmente están hechas de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otro material adecuado y se llenan en máquinas de llenado de alta velocidad especialmente diseñadas. Las cápsulas se pueden llenar con materiales tales como polvos, gránulos, pelets, otras cápsulas, líquidos, semisólidos o materiales termoendurecibles.

Se descubrió que la tecnología de cápsulas duras llenas de líquido es adecuada para la formulación de fosfolípidos oxidados. Se llevaron a cabo experimentos para formular los fosfolípidos oxidados en una composición de llenado líquido, que contiene un vehículo termoablandable. Por ejemplo, a una temperatura más alta, p. ej., por encima de 60 ºC, la composición farmacéutica es suficientemente líquida (fluida) para llenar la composición en receptáculos farmacéuticos, tales como cápsulas. Al enfriarse, la composición se solidifica lo suficiente como para preservar la homogeneidad y evitar escapes y fisuras del receptáculo (p. ej., cápsula). Al enfriar, la composición de llenado solidificada forma una matriz sólida o semisólida de la cápsula.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto además que la homogeneidad de la composición farmacéutica, la composición de llenado y, en consecuencia, los lotes de cápsulas que contienen el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) puede ser mejorada considerablemente mezclando el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con un agente antiadherente, p. ej., antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable fundido. Por ejemplo, es sorprendente que el uso de un agente antiadherente con poca o ninguna solubilidad (p. ej., en el vehículo termoablandable fundido) aumente la homogeneidad de la formulación final porque típicamente, se debería esperar que tal adición disminuyera la homogeneidad de una composición de llenado líquido (p. ej., por sedimentación y/o coagulación).

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas anteriores comprenden además un agente antiadherente. Por ejemplo, la homogeneidad de la composición farmacéutica se puede aumentar aún más triturando o moliendo el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con el agente antiadherente, por ejemplo, para formar una mezcla en polvo En algunas realizaciones, el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) se mezcla (p. ej., se muele junto con) el agente antiadherente antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable. Por ejemplo, la molienda del fosfolípido oxidado con un agente antiadherente aumenta la homogeneidad de la composición farmacéutica solidificada con respecto a la distribución espacial del fosfolípido oxidado en la composición final.

Los inventores han descubierto además que la adición de un agente tixotrópico a la composición farmacéutica (es decir, la composición de llenado líquido) aumenta aún más la homogeneidad de la formulación final descrita anteriormente. Por lo tanto, en algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica comprende además un agente tixotrópico o un agente gelificante. Por ejemplo, añadiendo el agente tixotrópico o el agente gelificante a la composición farmacéutica aumenta la viscosidad de la composición y aumenta también la homogeneidad de la composición farmacéutica, por ejemplo, evitando la separación de ingredientes antes de que la composición se solidifique al enfriarse. Los agentes tixotrópicos son particularmente útiles en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, por ejemplo, porque pueden hacer que la composición se vuelva "similar a un gel" cuando cesa la agitación y se deja reposar la composición antes del llenado y enfriamiento final. Los agentes tixotrópicos también pueden permitir una solidificación más rápida de la composición una vez que la composición ha sido llenada en la cápsula, mejorando así la homogeneidad.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y una matriz sólida o semisólida, comprendiendo la matriz un vehículo termoablandable y un agente antiadherente. Según otras realizaciones de la presente invención, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y una matriz sólida o semisólida, comprendiendo la matriz un vehículo termoablandable, un agente antiadherente y un agente tixotrópico.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula comprende un material de cubierta seleccionado del grupo que consiste en gelatina, pululano, almidón e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Según algunas realizaciones de la invención, el material de cubierta comprende gelatina.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201) y una matriz sólida o semisólida, comprendiendo la matriz un vehículo termoablandable, y un agente antiadherente como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Según algunas realizaciones de la invención, el vehículo termoablandable tiene un punto de fusión en un intervalo de aproximadamente 40 ºC a aproximadamente 100 ºC.

Según la invención, el vehículo termoablandable es un polialquilenglicol. Se puede añadir un aceite al vehículo termoablandable.

El polialquilenglicol se selecciona entre un polietilenglicol y un poloxámero.

Según algunas realizaciones de la invención, el vehículo termoablandable es un poloxámero.

Según algunas realizaciones de la invención, el poloxámero tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 2000 a aproximadamente 18000 Dalton.

Según algunas realizaciones de la invención, el poloxámero tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 7000 a aproximadamente 10000 Dalton.

Según algunas realizaciones de la invención, el poloxámero comprende de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 por ciento en peso de polietilenglicol.

Según algunas realizaciones de la invención, el poloxámero es el poloxámero 188.

Según algunas realizaciones de la invención, el vehículo termoablandable es un polietilenglicol.

Según algunas realizaciones de la invención, el polietilenglicol tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 1500 a aproximadamente 8000 Dalton.

Según algunas realizaciones de la invención, el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 6000.

Según la invención, el agente antiadherente es el talco.

Según algunas realizaciones de la invención, una relación de una cantidad del agente antiadherente a una cantidad del VB-201 está en un intervalo de aproximadamente 1:5 a 5:1 (p. ej., de aproximadamente 1:4 a 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 5:1).

Según algunas realizaciones de la invención, una concentración del agente antiadherente en la composición farmacéutica o matriz está en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 por ciento en peso.

Según algunas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica o matriz de la cápsula comprende además un agente tixotrópico y/o un agente gelificante.

Según algunas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica o matriz comprende un agente tixotrópico.

Según algunas realizaciones de la invención, el agente tixotrópico es sílice de pirólisis.

Según algunas realizaciones de la invención, la concentración del agente tixotrópico en la composición farmacéutica o matriz está en un intervalo de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg de VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula comprende 20 mg de VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula comprende 40 mg de VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula comprende 80 mg de VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula es una cápsula de tamaño 0.

La presente divulgación proporciona además un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), un vehículo termoablandable y un agente antiadherente como se define en las reivindicaciones adjuntas. El procedimiento comprende calentar el vehículo termoablandable a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo termoablandable y poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable, para obtener de este modo la composición farmacéutica. El procedimiento incluye además poner en contacto (p. ej., mezclar o moler) el fosfolípido oxidado con un agente antiadherente, p. ej., antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable. El procedimiento puede incluir además mezclar el vehículo termoablandable con un agente tixotrópico, por ejemplo, antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable.

La presente divulgación proporciona además un procedimiento para producir una cápsula llena de líquido que comprende 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201), comprendiendo el procedimiento llenar una cubierta de cápsula con una composición de llenado líquido que comprende VB-201, un vehículo termoablandable y un agente antiadherente como se define en las reivindicaciones adjuntas, para producir de este modo la cápsula.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para producir una composición de llenado líquido que comprende VB-201, comprendiendo el procedimiento mezclar VB-201 con un vehículo termoablandable a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, para obtener de este modo la composición de llenado líquido.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una cápsula llena de líquido preparada por el procedimiento mencionado anteriormente para producir una cápsula llena de líquido.

Según algunas realizaciones de la invención, el llenado se realiza a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, y la composición líquida forma una matriz sólida o semisólida después de ser enfriada a temperatura ambiente.

Según algunas realizaciones de la invención, el procedimiento comprende además mezclar VB-201 con un vehículo para obtener de ese modo la composición que comprende VB-201.

Según la invención, el procedimiento comprende además mezclar VB-201 con un agente antiadherente antes de la mezcla de VB-201 con el vehículo.

Según algunas realizaciones de la invención, el agente antiadherente se mezcla con el VB-201 en una relación con un intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 (p. ej., de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 5:1).

Según algunas realizaciones de la invención, la concentración final del agente antiadherente en la composición está en un intervalo de 1 a 30 por ciento en peso.

Según algunas realizaciones de la invención, el procedimiento comprende además mezclar un agente tixotrópico y/o un agente gelificante con el vehículo y el VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, el procedimiento comprende además mezclar un agente tixotrópico con el vehículo y el VB-201.

Según algunas realizaciones de la invención, el procedimiento comprende además mezclar con la composición de llenado líquido un agente tixotrópico y/o un agente gelificante.

Según algunas realizaciones de la invención, el procedimiento comprende además mezclar con la composición de llenado líquido un agente tixotrópico.

Según algunas realizaciones de la invención, el agente tixotrópico se añade de tal manera que la concentración final del agente tixotrópico en la composición esté en un intervalo de 0,25 por ciento en peso a 10 por ciento en peso.

Según algunas realizaciones de la invención, el vehículo tiene un punto de fusión en un intervalo de 40 ºC a 100 ºC, y la mezcla se realiza por encima del punto de fusión.

Según algunas realizaciones de la invención, la cápsula es para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

Se describe también en la presente memoria, un método para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica o una cápsula descrita en la presente memoria.

Según algunas realizaciones de la invención, la enfermedad o trastorno inflamatorio está asociado con un lípido oxidado endógeno.

Según algunas realizaciones de la invención, la enfermedad o trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad o trastorno inflamatorio idiopático, una enfermedad o trastorno inflamatorio crónico, una enfermedad o trastorno inflamatorio agudo, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno infeccioso, una enfermedad o trastorno inflamatorio maligno, una enfermedad o trastorno inflamatorio relacionado con trasplante, una enfermedad o trastorno inflamatorio degenerativo, una enfermedad o trastorno asociado con una hipersensibilidad, una enfermedad o trastorno inflamatorio cardiovascular, una enfermedad o trastorno inflamatorio cerebrovascular, una enfermedad o trastorno vascular periférico, una enfermedad o trastorno inflamatorio glandular, una enfermedad o trastorno inflamatorio gastrointestinal, una enfermedad o trastorno inflamatorio cutáneo, una enfermedad o trastorno inflamatorio hepático, una enfermedad o trastorno inflamatorio neurológico, una enfermedad o trastorno inflamatorio músculo-esquelético, una enfermedad o trastorno inflamatorio renal, una enfermedad o trastorno inflamatorio reproductivo, una enfermedad o trastorno inflamatorio sistémico, una enfermedad o trastorno

inflamatorio del tejido conjuntivo, un tumor inflamatorio, necrosis, una enfermedad o trastorno inflamatorio relacionado con implantes, un proceso inflamatorio de envejecimiento, una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia, una enfermedad o trastorno proliferativo y una enfermedad o trastorno inflamatorio pulmonar.

Según algunas realizaciones de la invención, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ateroesclerosis e inflamación de una arteria.

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende VB-201, como se define en las reivindicaciones adjuntas, en donde la formulación, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL, y una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima de VB-201 (T_{max}) de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y/o científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. En caso de discrepancia, prevalecerá la memoria descriptiva de la patente, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser necesariamente limitativos.

Breve descripción de los dibujos

Algunas realizaciones de la invención se describen en la presente memoria, sólo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de exposición ilustrativa de las realizaciones de la invención. A este respecto, la descripción tomada con los dibujos deja claro a los expertos en la técnica cómo se pueden practicar las realizaciones de la invención.

Las figuras 1A y 1B son gráficos que muestran la absorción de agua por VB-201 a diferentes humedades relativas, determinada por análisis gravimétrico de sorción de vapor. La figura 1A presenta datos cinéticos que muestran tanto la absorción en porcentaje en peso (en peso (% base seca)) como la humedad relativa (RH (%)) en función del tiempo. La figura 1B muestra los valores de equilibrio para la absorción en porcentaje en peso como función de la humedad relativa, durante la sorción (Iso 01 Sorp) y la desorción (Iso 01 Desorp);

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de la calorimetría isotérmica de 88 mg de VB-201;

La figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de la calorimetría isotérmica de 262 mg de Lauroglycol FCC;

La figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de la calorimetría isotérmica de 88 mg de VB-201 mezclado con 262 mg de Lauroglycol FCC, mostrando la potencia en función del tiempo;

La figura 5 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido obtenido calentando (línea sólida) y después enfriando (línea de puntos) VB-201 a una velocidad de 10 ºC por minuto;

La figura 6 es un gráfico que muestra el perfil de pérdida de peso de VB-201 obtenido después de calentar VB-201 a una velocidad de 10 ºC por minuto;

La figura 7 es un gráfico que muestra el módulo de almacenamiento de VB-201 en función de la temperatura, utilizando un desplazamiento máximo de 0,05 mm a 1, 10 y 30 Hz, y una velocidad de calentamiento de 2 ºC por minuto; y

La figura 8 es un gráfico que muestra el parámetro de amortiguación (tan δ) de VB-201 en función de la temperatura, utilizando un desplazamiento máximo de 0,05 mm a 1, 10 y 30 Hz; y una velocidad de calentamiento de 2 ºC por minuto.

La figura 9 es un gráfico que muestra las concentraciones plasmáticas (ng/mL) de VB-201 después de una dosis oral única de 40 mg de VB-201 administrado como la formulación 10 del ejemplo 13 y la formulación 4 del ejemplo 11 a sujetos humanos.

Descripción de realizaciones específicas de la invención

Los principios y la operación de la presente invención se pueden entender mejor con referencia a las figuras y descripciones adjuntas.

Los presentes inventores han realizado grandes esfuerzos para identificar y superar muchos obstáculos para la formulación de fosfolípidos oxidados, tales como VB-201, en una forma farmacéutica unitaria que sea conveniente para la administración, que se pueda producir fácilmente a bajo coste y que sea segura, duradera y fiable. La identificación y solución de varios obstáculos se describe en la sección de Ejemplos.

El VB-201 (denominado también en la presente memoria y en la técnica CI-201) ha demostrado ser muy prometedor como agente terapéuticamente activo en varios modelos *in vitro* y modelos animales *in vivo* de afecciones inflamatorias. El VB-201 se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de diferentes afecciones inflamatorias.

En un intento de facilitar el tratamiento con VB-201 y otros fosfolípidos oxidados, los presentes inventores han ideado formulaciones y formas farmacéuticas unitarias adecuadas para tales compuestos.

Con referencia ahora a los dibujos, las figuras 1A y 1B muestran que ciertos fosfolípidos oxidados, tales como VB-201, son higroscópicos y absorben cantidades considerables de agua del ambiente, especialmente a una humedad relativa de 40 % o más alta.

La figura 2 muestra datos de calorimetría isotérmica que indican que el VB-201 sufre una transición cuando se expone al ambiente circundante. Las figuras 3 y 4 muestran datos de calorimetría isotérmica que indican que el Lauroglycol FCC (un disolvente no polar) no experimenta tal transición y es capaz de evitar que el VB-201 disuelto en el mismo experimente dicha transición. Las figuras 2-4 confirman el hallazgo mencionado anteriormente de que el VB-201 es higroscópico, y dan a entender que la absorción de agua por VB-201 se puede evitar proporcionando un ambiente no acuoso.

La figura 5 muestra datos de calorimetría diferencial de barrido que indican que el VB-201 experimenta una transición de fase cuando se calienta por encima de aproximadamente 25 ºC. La figura 6 muestra que la transición observada no está asociada con la eliminación de un compuesto volátil de la muestra de VB-201.

La figura 7 muestra que el módulo de almacenamiento de VB-201 disminuye considerablemente cuando se calienta VB-201 a aproximadamente 30 ºC. La figura 8 muestra que el parámetro de amortiguación (tan δ) de VB-201 alcanza su punto máximo a aproximadamente 25 ºC cuando se calienta el VB-201, y que la temperatura a la que el parámetro de amortiguación alcanza su valor máximo depende de la frecuencia de oscilación.

Las figuras 5-8 indican que VB-201 sufre una transición de fase a un intervalo de temperatura de aproximadamente 25-30 ºC. Los datos presentados en las figuras 7 y 8 dan a entender que la transición es una transición vítrea. Estos resultados confirman la observación visual de que el VB-201 se vuelve pegajoso y cohesivo a 25-30 ºC.

Debido a que ciertos fosfolípidos oxidados de la presente divulgación (p. ej., VB-201) son pegajosos y cohesivos a temperatura ambiente, no fue factible la formulación de estas sustancias (p. ej., VB-201) en formas farmacéuticas sólidas orales convencionales (p. ej., comprimidos o cápsulas de mezcla en polvo), es decir, para la producción a gran escala. Por consiguiente, se realizaron estudios para desarrollar cápsulas llenas de líquido de fármaco solubilizado (que permanece líquido) o cápsulas llenas de líquido de vehículo fundido que se vuelve sólido o semisólido al enfriarse.

Como se describe en los resultados experimentales presentados en la sección de Ejemplos más adelante, un fosfolípido oxidado ejemplar, VB-201, era estable en un vehículo líquido, pero dicha formulación dio como resultado escapes y fisuras de la cápsula que contiene el VB-201 en el vehículo líquido. La naturaleza higroscópica de VB-201 puede ser responsable de la inestabilidad de la cápsula llena de formulación líquida.

Como se describe adicionalmente en la presente memoria, los escapes y fisuras antes mencionados se evitaron encapsulando el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) mediante llenado de líquido con un vehículo fundido que se solidifica a temperatura ambiente para formar una matriz sólida (vehículo termoablandable). Sin embargo, la uniformidad de contenido de VB-201 en las cápsulas no fue óptima.

Después de una considerable experimentación, los presentes inventores han descubierto que la adherencia y la cohesión de ciertos fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201) dan como resultado una disminución de la uniformidad de la cápsula cuando el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) se mezcla con un vehículo fundido. La adherencia y la cohesión del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) también hacen que la encapsulación del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) mediante llenado sólido (p. ej., usando VB-201 en polvo) sea un método de encapsulación menos preferido.

Como se demuestra más adelante en la sección de Ejemplos, los presentes inventores han ideado nuevas metodologías para superar la adherencia y la cohesión de los fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201), permitiendo así la producción de formulaciones de fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201) caracterizadas por una alta uniformidad. En algunos ejemplos, las formulaciones mejoradas son cápsulas que tienen una matriz sólida o semisólida. La matriz reduce la absorción de agua por el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201), evitando así los efectos adversos de la absorción, tales como fisuras y escapes.

Composiciones farmacéuticas

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas (p. ej., composiciones de llenado líquido) que comprenden un fosfolípido oxidado como ingrediente farmacéutico activo (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), un agente antiadherente y un vehículo termoablandable como se describe en la presente memoria. Los fosfolípidos oxidados y el vehículo termoablandable que son útiles en las composiciones farmacéuticas anteriores se describen en la presente memoria. En un ejemplo, la composición farmacéutica es adecuada para ser llenada en un

receptáculo farmacéutico, tal como una cápsula (p. ej., una cápsula de cubierta dura llena de líquido); por ejemplo, después de calentar para producir una composición líquida.

En otras realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas (p. ej., composiciones de llenado líquido) que comprenden un fosfolípido oxidado como ingrediente farmacéutico activo (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), un vehículo termoablandable como se describe en la presente memoria, un agente antiadherente como se describe en la presente memoria y un agente tixotrópico como se describe en la presente memoria.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende VB-201.

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende VB-201, un vehículo termoablandable y un agente antiadherente. En la presente memoria se describen vehículos termoablandables ejemplares.

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende VB-201, un vehículo termoablandable, un agente antiadherente y un agente tixotrópico. En la presente memoria se describen vehículos termoablandables ejemplares, y agentes tixotrópicos. Se contempla cualquier combinación de los vehículos termoablandables, agente antiadherente y agentes tixotrópicos descritos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende:

un vehículo termoablandable;

un agente tixotrópico a una concentración de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico;

un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica; y

un agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 de agente antiadherente:fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende:

un vehículo termoablandable,

un agente tixotrópico a una concentración de aproximadamente 0,5 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso) con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico;

un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 18 por ciento en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica; y

un agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 2:1 de agente antiadherente:fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219).

Cápsulas llenas de líquido

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación, por ejemplo, una cápsula llena de líquido, que comprende una matriz sólida o semisólida, en donde la matriz comprende un vehículo termoablandable y un fosfolípido oxidado como se describe en la presente memoria. La cápsula llena de líquido incluye además un agente antiadherente como se describe en la presente memoria, y opcionalmente un agente tixotrópico como se describe en la presente memoria.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

un vehículo termoablandable (p. ej., poloxámero 188);

un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg);

un agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a 5:1 (agente antiadherente:fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201); y

un agente tixotrópico (p. ej., dióxido de silicio de pirólisis) a una concentración con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso (p. ej., de 1 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso).

Según otras realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

un vehículo termoablandable (p. ej., poloxámero 188);

VB-201 de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg);

talco en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a 5:1 (talco:VB-201); y

un agente tixotrópico (p. ej., dióxido de silicio de pirólisis) a una concentración con respecto al peso combinado de dicho vehículo termoablandable y dicho agente tixotrópico de aproximadamente 0,5 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso).

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

un vehículo termoablandable seleccionado de un poloxámero (p. ej., poloxámero 188) y un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 a aproximadamente 8000;

VB-201 de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg);

talco en una relación en peso de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1 (talco:VB-201); y

un agente tixotrópico (p. ej., dióxido de silicio de pirólisis) a una concentración con respecto al peso combinado de dicho vehículo termoablandable y dicho agente tixotrópico de aproximadamente 0,5 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso (p. ej., de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso).

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

un vehículo termoablandable seleccionado de un poloxámero (p. ej., poloxámero 188) y un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 a aproximadamente 8000;

VB-201 de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg);

talco en una relación en peso de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1 (talco: VB-201); y

un agente tixotrópico (p. ej., dióxido de silicio de pirólisis) a una concentración con respecto al peso combinado de dicho vehículo termoablandable y dicho agente tixotrópico de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg de una matriz sólida o semisólida, y la matriz consiste en:

VB-201 de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg);

un agente antiadherente (talco) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg);

un agente tixotrópico (p. ej., dióxido de silicio de pirólisis) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg (p. ej., de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 12 mg); y

el resto que es un vehículo termoablandable. El vehículo termoablandable se puede seleccionar, por ejemplo, de un poloxámero (p. ej., poloxámero 188) y un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 a aproximadamente 8000.

Según algunas realizaciones, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende una cubierta de cápsula y una composición de llenado (matriz), comprendiendo la composición de llenado:

un vehículo termoablandable;

un fosfolípido oxidado a una concentración de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso;

un agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 de agente antiadherente:fosfolípido oxidado; y

un agente tixotrópico a una concentración de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico.

Según algunas realizaciones, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende una cubierta de cápsula y una composición de llenado (matriz), comprendiendo la composición de llenado:

un vehículo termoablandable;

VB-201 a una concentración de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso;

un agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 de agente antiadherente: VB-201; y

un agente tixotrópico a una concentración de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico.

Según algunas realizaciones, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende una cubierta de cápsula y una composición de llenado (matriz), comprendiendo la composición de llenado:

un vehículo termoablandable,

VB-201 a una concentración de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso;

un agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 2:1 de agente antiadherente:VB-201; y

un agente tixotrópico a una concentración de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico.

Opcionalmente, la cápsula comprende de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg de una composición de llenado que comprende los ingredientes mencionados anteriormente. Opcionalmente, la cápsula comprende de aproximadamente 440 mg a aproximadamente 600 mg de la composición de llenado que comprende los ingredientes mencionados anteriormente. Opcionalmente, la cápsula comprende de aproximadamente 440 mg a aproximadamente 480 mg de una composición de llenado que comprende los ingredientes mencionados anteriormente. Opcionalmente, la cápsula comprende aproximadamente de aproximadamente 560 mg a aproximadamente 600 mg de una composición de llenado que comprende los ingredientes mencionados anteriormente.

En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el peso total del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico (si está presente) en la cápsula es de aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, dicha cápsula comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219).

En algunas realizaciones, la relación de agente antiadherente (talco) a VB-201 es 1:1, de tal modo que la cápsula comprende, por ejemplo, 20 mg de cada uno de VB-201 y agente antiadherente, 40 mg de cada uno de VB-201 y agente antiadherente, 80 mg de cada uno de VB-201 y agente antiadherente, o 100 mg de cada uno de VB-201 y agente antiadherente.

En algunas realizaciones, la cápsula comprende 20 mg de VB-201, 20 mg de agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 440 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 40 mg de VB-201, 40 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 480 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 80 mg de VB-201, 80 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 560 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 100 mg de VB-201, 100 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 600 mg de composición de llenado por cápsula).

En otras realizaciones, la relación del agente antiadherente (talco) a VB-201 es 1:2, de tal modo que la cápsula comprende, por ejemplo, 20 mg de VB-201 y 10 mg de agente antiadherente, 40 mg de VB -201 y 20 mg de agente antiadherente, 60 mg de VB-201 y 30 mg de agente antiadherente, 80 mg de VB-201 y 40 mg de agente antiadherente, o 100 mg de VB-201 y 50 mg de agente antiadherente.

En algunas realizaciones, la cápsula comprende 20 mg de VB-201, 10 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 430 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 40 mg de VB-201, 20 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 460 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 60 mg de VB-201, 30 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 490 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 80 mg de VB-201, 40 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 520 mg de composición de llenado por cápsula). En

otras realizaciones, la cápsula comprende 100 mg de VB-201, 50 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 550 mg de composición de llenado por cápsula).

En otras realizaciones, la relación de agente antiadherente (talco) a VB-201 es 1:4, de tal modo que la cápsula comprende, por ejemplo, 20 mg de VB-201 y 5 mg de agente antiadherente, 40 mg de VB -201 y 10 mg de agente antiadherente, 60 mg de VB-201 y 15 mg de agente antiadherente, 80 mg de VB-201 y 20 mg de agente antiadherente, o 100 mg de VB-201 y 25 mg de agente antiadherente.

En algunas realizaciones, la cápsula comprende 20 mg de VB-201, 5 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 425 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 40 mg de VB-201, 10 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 450 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 60 mg de VB-201, 15 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 475 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 80 mg de VB-201, 20 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 500 mg de composición de llenado por cápsula). En otras realizaciones, la cápsula comprende 100 mg de VB-201, 25 mg de un agente antiadherente (talco) y 400 mg de un vehículo termoablandable con un agente tixotrópico (p. ej., 525 mg de composición de llenado por cápsula).

En un ejemplo según cualquiera de las realizaciones anteriores, el vehículo es un poloxámero (p. ej., poloxámero 188). Opcionalmente, el vehículo es un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 (p. ej., ± 10 %).

En realizaciones en las que una cápsula comprende aproximadamente 400 mg de vehículo termoablandable y agente tixotrópico, la cápsula comprende, por ejemplo, 20 mg de VB-201, 20 mg de agente antiadherente y un total de 440 mg de composición de llenado por cápsula; 40 mg de VB-201, 40 mg de agente antiadherente y 480 mg de composición de llenado por cápsula; o 80 mg de VB-201, 80 mg de agente antiadherente y 560 mg de composición de llenado por cápsula. Opcionalmente, el vehículo es un poloxámero (p. ej., poloxámero 188). Opcionalmente, el vehículo es un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 6000 (± 10 %). Los 400 mg de vehículo termoablandable con agente tixotrópico pueden consistir, por ejemplo, en 12 mg de agente tixotrópico con 388 mg de vehículo, 10 mg de agente tixotrópico con 390 mg de vehículo o 4 mg de agente tixotrópico con 396 mg de vehículo termoablandable.

El agente tixotrópico representa opcionalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso del agente tixotrópico (p. ej., sílice de pirólisis) con respecto al peso combinado del agente tixotrópico y el vehículo termoablandable. Por ejemplo, la composición de llenado puede contener 12 mg de agente tixotrópico y 388 mg de vehículo termoablandable, 10 mg de agente tixotrópico y 390 mg de vehículo termoablandable, 9 mg de agente tixotrópico y 351 mg de vehículo termoablandable, o 7 mg de agente tixotrópico y 273 mg de vehículo termoablandable. En otros ejemplos, la composición de llenado puede contener 9 mg de agente tixotrópico y 391 mg de vehículo termoablandable, 8 mg de agente tixotrópico y 392 mg de vehículo termoablandable, 7 mg de agente tixotrópico y 393 de vehículo termoablandable, 6 mg de agente tixotrópico y 394 mg de vehículo termoablandable, 5 mg agente tixotrópico y 395 mg de vehículo termoablandable, 4 mg de agente tixotrópico y 396 mg de vehículo termoablandable o 3 mg de agente tixotrópico y 397 mg de vehículo termoablandable.

En algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es un vehículo de polietilenglicol y la composición de llenado comprende aproximadamente 2,5 por ciento en peso de un agente tixotrópico (p. ej., sílice de pirólisis), por ejemplo, 390 mg de un vehículo de polietilenglicol (p. ej., PEG 6000) con 10 mg de agente tixotrópico. En otras realizaciones, la composición de llenado comprende un vehículo de polietilenglicol (p. ej., PEG 6000) y aproximadamente 1 por ciento en peso de agente tixotrópico (p. ej., sílice de pirólisis), por ejemplo, 396 mg de vehículo con 4 mg de agente tixotrópico.

En algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es un poloxámero (p. ej., poloxámero 188) y la composición de llenado comprende aproximadamente 3 por ciento en peso de agente tixotrópico (p. ej., sílice de pirólisis), por ejemplo, 388 mg de vehículo con 12 mg de agente tixotrópico. En algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es un poloxámero (p. ej., poloxámero 188) y la composición de llenado comprende aproximadamente 1 por ciento en peso de agente tixotrópico (p. ej., sílice de pirólisis), por ejemplo, 396 mg de vehículo termoablandable y 4 mg de agente tixotrópico.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

VB-201 a una concentración que varía de 0,1 por ciento en peso a 25 por ciento en peso;

un agente antiadherente a una relación en peso en un intervalo de 1:3 a 5:1 de agente antiadherente:VB-201;

un agente tixotrópico a una concentración en un intervalo de 0,25 por ciento en peso a 10 por ciento en peso; y

el resto es un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201;

de 5 mg a aproximadamente 100 mg de un agente antiadherente;

de 2 mg a aproximadamente 12 mg de un agente tixotrópico; y

de 388 mg a aproximadamente 398 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

20 mg de VB-201;

20 mg de un agente antiadherente;

12 mg de un agente tixotrópico; y

388 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

20 mg de VB-201;

20 mg de talco;

12 mg de sílice de pirólisis; y

388 mg de poloxámero 188.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

40 mg de VB-201;

40 mg de un agente antiadherente;

12 mg de un agente tixotrópico; y

388 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

40 mg de VB-201;

40 mg de talco;

12 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

388 mg de un poloxámero.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

40 mg de VB-201;

40 mg de talco;

12 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

388 mg de poloxámero 188.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

40 mg de VB-201;

10 mg de un agente antiadherente;

4 mg de un agente tixotrópico; y

396 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

40 mg de VB-201;

10 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de un poloxámero.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

40 mg de VB-201;

10 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de poloxámero 188.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

60 mg de VB-201;

15 mg de un agente antiadherente;

4 mg de un agente tixotrópico; y

396 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

60 mg de VB-201;

15 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de un poloxámero.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

60 mg de VB-201;

15 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de poloxámero 188.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

80 mg de VB-201;

80 mg de un agente antiadherente;

12 mg de un agente tixotrópico; y

388 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

80 mg de VB-201;

80 mg de talco;

12 mg de sílice de pirólisis; y

388 mg de poloxámero 188.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

80 mg de VB-201;

20 mg de un agente antiadherente;

4 mg de un agente tixotrópico; y

396 mg de un vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

80 mg de VB-201;

20 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de un poloxámero.

Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido que comprende:

80 mg de VB-201;

20 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de poloxámero 188.

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una cápsula que comprende VB-201 y un vehículo termoablandable.

Composiciones de llenado líquido

La composición de llenado líquido es una composición farmacéutica de la presente divulgación adecuada para ser llenada en un receptáculo farmacéutico (p. ej., cápsula llena de líquido). Según algunas realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una composición de llenado líquido que comprende VB-201, VB-208, VB-219 y/o VB-221, un agente antiadherente y un vehículo termoablandable, como se describe en la presente memoria, y opcionalmente uno o más de un agente tixotrópico y/o un agente gelificante, como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, la composición de llenado líquido es líquida solo a una temperatura por encima de la temperatura ambiente (es decir, superior a 25 ºC). Según otras realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una composición de llenado líquido que comprende VB-201, un agente antiadherente y un vehículo termoablandable, como se describe en la presente memoria, y opcionalmente uno o más de un agente tixotrópico y/o un agente gelificante, como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, la composición de llenado líquido es líquida solo a una temperatura por encima de la temperatura ambiente (es decir, por encima de 25 ºC).

Las cantidades, proporciones y concentraciones de los ingredientes de la composición de llenado líquido se describen en la presente memoria en el contexto de las composiciones farmacéuticas. También se describen en la presente memoria métodos y procedimientos para mezclar los ingredientes para obtener la composición de llenado líquido.

Formulaciones que proporcionan parámetros farmacocinéticos

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1300 ng/ml.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una curva de concentración plasmática frente al tiempo con un área media bajo la curva (AUC_{∞}) que varía de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000 ng h/mL, por ejemplo, de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 65.000 ng h/mL, o de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 60.000 ng h/mL.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona un semivida ($t_{1/2}$) terminal media entre aproximadamente 32 y aproximadamente 42 horas (p. ej., entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 horas, o entre aproximadamente 36 y aproximadamente 38 horas, o aproximadamente 37 horas).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1300 ng/ml, y una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1300 ng/ml), una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas), y un área media bajo la curva (AUC_{∞}) que varía de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000 ng h/mL (p. ej., de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 65.000 ng h/mL, o de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 60.000 ng h/mL).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula llena de líquido según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1300 ng/ml), una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas), un área media bajo la curva (AUC_{∞}) que varía de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000 ng h/mL (p. ej., de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 65.000 ng h/mL, o de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 60.000 ng h/mL), y una semivida ($t_{1/2}$) terminal media entre aproximadamente 32 y aproximadamente 42 horas (p. ej., entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 horas, o entre aproximadamente 36 y aproximadamente 38 horas, o aproximadamente 37 horas).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de VB-201, en donde la formulación cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1300 ng/ml).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de VB-201, en donde la formulación cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de VB-201, en donde la formulación cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una curva de concentración plasmática frente al tiempo con un área media bajo la curva (AUC_{∞}) que varía de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000 ng h/mL (p. ej., de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 65.000 ng h/mL, o de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 60.000 ng h/mL).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de VB-201, en donde la formulación cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una semivida ($t_{1/2}$) terminal media entre aproximadamente 32 y aproximadamente 42 horas (p. ej., entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 horas, o entre aproximadamente 36 y aproximadamente 38 horas, o aproximadamente 37 horas).

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación, en donde la formulación cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1300 ng/ml), y una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de

VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación, en donde la formulación cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1300 ng/ml), una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas), y una curva de concentración plasmática frente al tiempo con un área media bajo la curva (AUC_{∞}) que varía de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000 ng h/mL (p. ej., de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 65.000 ng h/mL, o de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 60.000 ng h/mL).

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende VB-201, en donde la formulación, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona una concentración plasmática media máxima (C_{max}) de VB-201 de aproximadamente 1000 ng/mL a aproximadamente 1600 ng/mL (p. ej., de aproximadamente 1100 ng/mL a aproximadamente 1500 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/mL a aproximadamente 1400 ng/mL, o de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1300 ng/ml) una mediana de tiempo hasta la concentración plasmática media máxima (T_{max}) de VB-201 de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas (p. ej., de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7,5 horas, o de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas), una curva de concentración plasmática frente al tiempo con un área media bajo la curva (AUC_{∞}) que varía de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000 ng h/mL (p. ej., de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 65.000 ng h/mL, o de aproximadamente 55.000 a aproximadamente 60.000 ng h/mL), y una semivida ($t_{1/2}$) terminal media entre aproximadamente 32 y aproximadamente 42 horas (p. ej., entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 horas, o entre aproximadamente 36 y aproximadamente 38 horas, o aproximadamente 37 horas).

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende VB-201, en donde la formulación, cuando se administra por vía oral a un sujeto humano, por ejemplo, a una dosis oral única de aproximadamente 40 mg de VB-201, proporciona los siguientes valores medios para C_{max}, T_{max}, AUC y $t_{1/2}$ con las desviaciones estándar (SD) indicadas:

C_{max} (ng/mL):	1289,74 (SD: 232,25)
T_{max} (h):	6,00 (media) (de 5,00-10,00)
AUC_T (ng.h/ml):	53200 (SD: 12500)
AUC_{∞} (ng.h/ml):	57500 (SD: 12000)
t½ (h):	37,4 (SD: 4,98)
C_{max} (ng/mL):	1298,08 (SD: 230,97)
T_{max} (h):	6,50 (media) (de 5,00-9,00)
AUC_T (ng.h/ml):	55000 (SD: 13900)
AUC_{∞} (ng.h/ml):	58900 (SD: 14500)
t½ (h):	37,2 (SD: 6,07)

En algunos ejemplos, según cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación de VB-201 se selecciona de las formulaciones de cápsulas llenas de líquido descritas en la presente memoria (p. ej., cápsulas llenas de líquido que contienen aproximadamente 40 mg de VB-201). En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, la formulación se selecciona de la formulación 10 del ejemplo 13, la formulación 4 del ejemplo 11 y la formulación 7 del ejemplo 12.

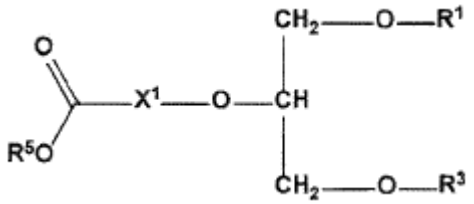
En algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos descritos anteriormente se miden como se describe en el ejemplo 15.

Fosfolípidos oxidados

Los ingredientes farmacéuticos activos útiles en las formulaciones, composiciones farmacéuticas, composiciones de llenado líquido, cápsulas y métodos de la presente divulgación incluyen al menos un fosfolípido oxidado. El fosfolípido

oxidado se puede caracterizar por al menos un cierto grado de adhesión o pegajosidad a temperatura ambiente (es decir, 25 ºC).

El fosfolípido oxidado tiene una estructura según la fórmula (I):



(I)

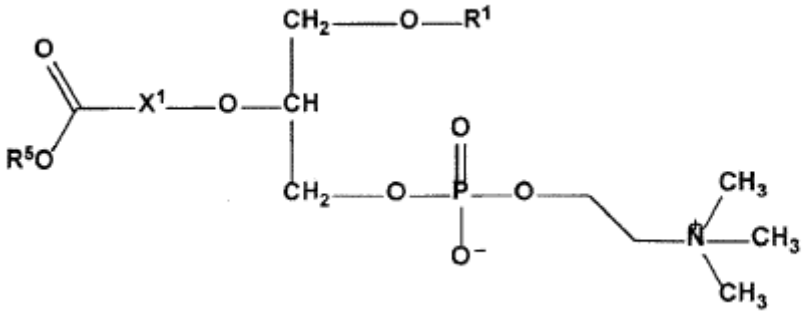
En la fórmula (I), R^1 es alquilo C_{14}-C_{20} lineal o ramificado. En algunos ejemplos, R^1 es alquilo C_{14}-C_{20} lineal o ramificado. En otros ejemplos, R^1 es alquilo C_{16}-C_{20} lineal o ramificado. En otros ejemplos, R^1 se selecciona de tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosanilo, cis-9-hexadecenilo y (2-octil)dodecilo. En otro ejemplo más, R^1 en la fórmula (I) es hexadecilo (-$C_{16}H_{33}$).

En la fórmula (I), R^3 se selecciona de fosforiletanolamina, fosforilcolina, ácido fosforiletanolamina-N-glutárico y fosforilserina. En un ejemplo, R^3 se selecciona de fosforiletanolamina y fosforilcolina. En algunas realizaciones, R^3 es fosforilcolina.

R^5 en la fórmula (I) es un miembro seleccionado de H, una carga negativa y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado. En algunos ejemplos, R^5 es alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado. En otros ejemplos, R^5 se selecciona de H, una carga negativa, metilo y etilo. En algunos ejemplos, R^5 se selecciona de H y una carga negativa. En otros ejemplos, R^5 en la fórmula (I) es H. En otros ejemplos más, R^5 en la fórmula (I) es metilo.

En la fórmula (I), X^1 es alquileno C_2-C_6. En algunos ejemplos, X^1 es alquileno C_3-C_6. En otros ejemplos, X^1 es alquileno C_3, C_4, C_5 o C_6. En otros ejemplos, X^1 es alquileno C_4 o C_5. En otros ejemplos, X1 en la fórmula (I) es alquileno C_4 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-).

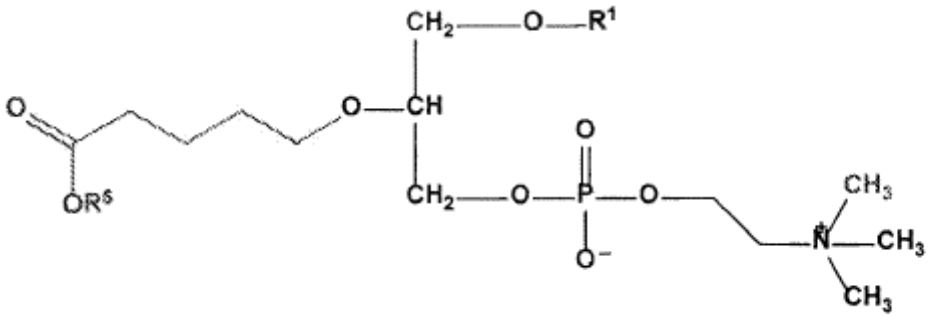
En algunos ejemplos, R^3 en la fórmula (I) es fosfatidilcolina y el fosfolípido oxidado tiene una estructura según la fórmula (II):



(II)

en donde R^1, R^5 y X^1 se definen como para la fórmula (I). En un ejemplo de la fórmula (II), R^1 se selecciona de tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosanilo, cis-9-hexadecenilo y (2-octil)dodecilo. En otro ejemplo más, R^1 en la fórmula (II) es hexadecilo (-$C_{16}H_{33}$). En otro ejemplo en la fórmula (II), X^1 es alquileno C_4 o C_5. En otro ejemplo, X^1 en la fórmula (II) es alquileno C_4 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-). En un ejemplo de la fórmula (II), R^5 es H, una carga negativa o metilo. En otro ejemplo de la fórmula (II), R^1 se selecciona de tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosanilo, cis-9-hexadecenilo y (2-octil)dodecilo, X^1 es alquileno C_4 o C_5, y R^5 es H, una carga negativa o metilo.

En otros ejemplos, X^1 en la fórmula (II) es alquileno C_4 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-), y el fosfolípido oxidado tiene una estructura según la fórmula (III):

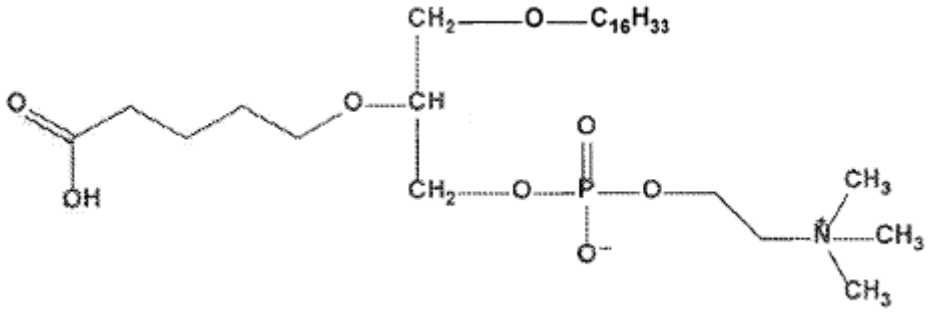


(III)

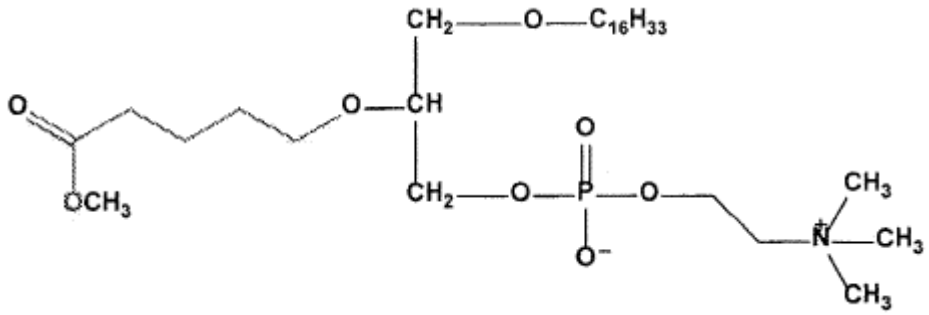
en donde R^1 y R^5 se definen como para la fórmula (I). En un ejemplo de la fórmula (III), R^1 se selecciona de tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosanilo, cis-9-hexadecenilo y (2-octil)dodecilo. En otro ejemplo en la fórmula (III), R^5 es H, una carga negativa o metilo. En otro ejemplo de la fórmula (III), R^5 es H o una carga negativa. En otro ejemplo de la fórmula (III), R^1 se selecciona de tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosanilo, cis-9-hexadecenilo y (2-octil)dodecilo, y R^5 es H, una carga negativa o metilo. En otro ejemplo más, R^1 en la fórmula (III) es hexadecilo ($-C_{16}H_{33}$). En otro ejemplo más, R^1 en la fórmula (III) es hexadecilo ($-C_{16}H_{33}$), y R^5 es H, una carga negativa o metilo.

Las estructuras de las fórmulas (I), (II) y (III) pretenden incluir todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

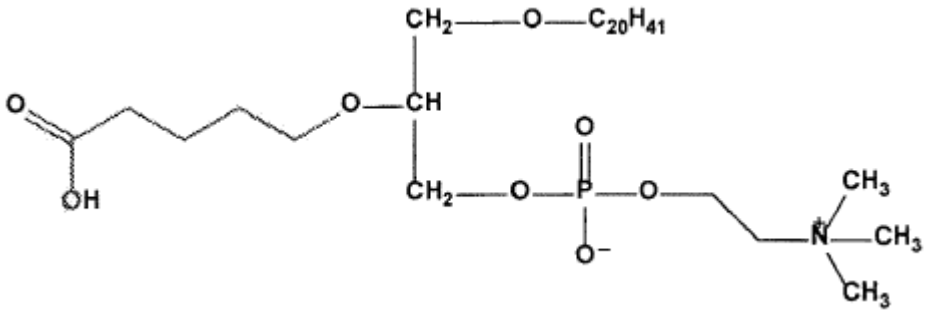
En algunas realizaciones, el fosfolípido oxidado es VB-201 [1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] que tiene la fórmula:



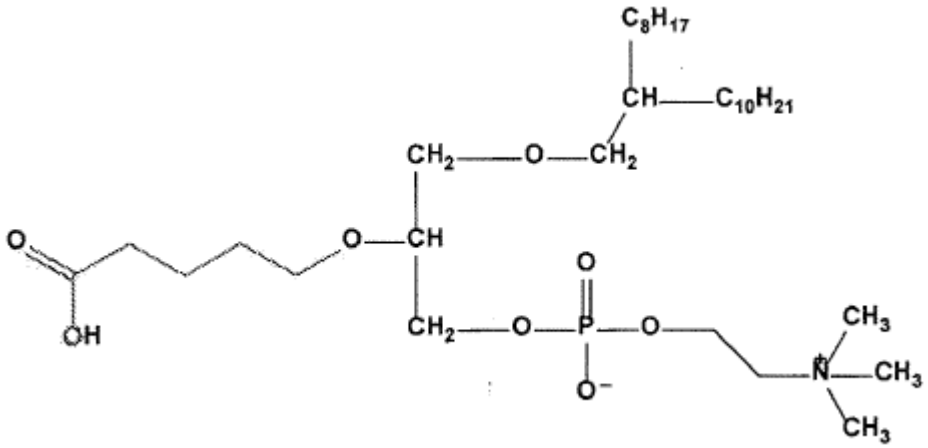
En algunas realizaciones, el fosfolípido oxidado es VB-208 [1-hexadecil-2-(4'-metil-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] que tiene la fórmula:



En algunas realizaciones, el fosfolípido oxidado es VB-219 [1-eicosanil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] que tiene la fórmula:



En algunas realizaciones, el fosfolípido oxidado es VB-221 [1-(2'-octil)dodecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] que tiene la fórmula:



VB-201 según las realizaciones de la presente invención puede ser un enantiómero quiral de 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina, es decir, el enantiómero (R) (R)-1(hexadecil-2-(4′-carboxibutil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina) o el enantiómero (S) ((S)-1-hexadecil-2-(4′-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina), o una mezcla de los mismos (p. ej., un racemato). Según realizaciones ejemplares, VB-201 es (R)-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-sn-glicero-3-fosfocolina.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente divulgación incluyen más de un fosfolípido oxidado, por ejemplo, dos, tres o más fosfolípidos oxidados, cada uno seleccionado independientemente de los descritos en la presente memoria.

Cápsulas

Como se usa en la presente memoria, el término general "cápsula" o "cápsulas" pretende abarcar cualquier contenedor o caja capsular adecuado adaptado para la ingestión oral, por ejemplo, aquellos adaptados para su uso junto con las composiciones de llenado líquido. El término "cápsula" incluye cápsulas que tienen una cubierta compuesta de materiales blandos y/o duros, tales como gelatina, almidones, celulosas, derivados de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), hidrocoloides, gomas, carragenanos o cualquier otro material natural o sintético que se pueda usar para encapsular la composición líquida y pueda ser ingerido por un animal. Opcionalmente, el material de la cubierta es gelatina y/o hidroxipropilmetilcelulosa. En realizaciones opcionales, el material de la cubierta es gelatina. El término "cápsula" pretende incluir una variedad de formas y tamaños de cápsulas, y no pretende limitar la forma farmacéutica a un tipo o forma específica. Se contempla cualquier cubierta de cápsula o material de cubierta disponible comercialmente.

En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de tamaño 0. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de tamaño 1. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de tamaño 2. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de tamaño 3. También se contemplan otros tamaños de cápsula.

La cápsula se puede formular, por ejemplo, para administración oral o como un supositorio. Según realizaciones ejemplares, la cápsula se formula para administración oral.

Por lo tanto, una cápsula, según las presentes realizaciones, está compuesta de una matriz que contiene un ingrediente farmacéuticamente activo (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y una cubierta que encapsula la matriz.

En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula llena de líquido.

El término "cápsula llena de líquido" se refiere a una cápsula que se llena con una composición de llenado que es un líquido durante el proceso de encapsulación. Se debe apreciar que la composición de llenado no necesita permanecer líquida después de la encapsulación, y que el término "llena de líquido" no indica necesariamente que la cápsula final contenga algún líquido. En un ejemplo, la cápsula llena de líquido es una cápsula de cubierta dura (p. ej., una cápsula de gelatina de cubierta dura).

En algunas realizaciones, la cápsula llena de líquido que comprende el ingrediente farmacéutico activo (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es una forma solubilizada dentro de una matriz que contiene el ingrediente activo (p. ej., un vehículo farmacéuticamente aceptable).

En algunas realizaciones, la cápsula llena de líquido es tal que la matriz que contiene el ingrediente farmacéutico activo (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es sólida o semisólida.

La frase "matriz sólida o semisólida" se refiere en la presente memoria a una matriz que es sólida o semisólida a temperatura ambiente (p. ej., 25 ºC). El término "semisólido" abarca geles y sustancias altamente viscosas, por ejemplo, sustancias caracterizadas por una viscosidad de al menos aproximadamente 50.000 centipoises, y opcionalmente al menos aproximadamente 200.000 centipoises.

Típicamente, la matriz sólida o semisólida se forma a partir de componentes de la composición de llenado líquido (p. ej., por enfriamiento).

Se debe apreciar que una cápsula que comprende una matriz sólida o semisólida es resistente a los escapes, ya que una matriz sólida o semisólida no se escapará fácilmente de la cápsula.

Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, se cree también que una matriz sólida o semisólida evitará las fisuras de la cápsula y el escape del contenido de la cápsula mediante la protección del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) de la humedad, evitando así la absorción de humedad por el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) del entorno (p. ej., de la cubierta de la cápsula), la cual provoca las fisuras.

Vehículo

Como se usa en la presente memoria, el término "vehículo" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias, opcionalmente una sustancia inerte, añadida para facilitar la preparación de la cápsula y la administración del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219). En algunas realizaciones, el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la presente memoria, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" describe un vehículo o un diluyente que no causa irritación significativa al sujeto y no anula la actividad biológica ni las propiedades del ingrediente farmacéutico activo (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219). El vehículo incluye un vehículo termoablandable y puede incluir componentes adicionales, tales como otros excipientes, diluyentes, agentes colorantes y similares.

Vehículo termoablandable

Como se usa en la presente memoria, el término "vehículo termoablandable" se refiere a un vehículo que se vuelve blando (p. ej., un fluido) al calentarlo a una temperatura por encima de la temperatura ambiente. Un vehículo termoablandable se vuelve blando a una temperatura que no daña al ingrediente farmacéutico activo (p. ej., por oxidación) ni al propio vehículo termoablandable. El ablandamiento al calentar se puede caracterizar por una transición de fase (p. ej., una transición de sólido a líquido), o no caracterizar por una transición de fase (p. ej., ablandamiento de un material amorfo). El termoablandamiento es reversible, de tal modo que el vehículo ablandado se vuelve más duro al volver a ser enfriado a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es una mezcla de dos o más agentes.

El vehículo termoablandable facilita la preparación de una composición de llenado líquido y el llenado de cápsulas con dicha composición a una temperatura a la que el vehículo termoablandable es blando, así como la formación de una matriz sólida o semisólida después de enfriamiento (p. ej., enfriamiento a temperatura ambiente). En un ejemplo, el vehículo termoablandable es un sólido o un semisólido a una temperatura inferior a 35 ºC o inferior a 30 ºC (p. ej., a temperatura ambiente, es decir, 25 ºC). En un ejemplo, el vehículo termoablandable es no higroscópico. El vehículo termoablandable es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Opcionalmente, el vehículo termoablandable se vuelve blando a una temperatura de no más de aproximadamente 150 ºC, y opcionalmente a una temperatura de no más de aproximadamente 100 ºC, o 90 ºC.

En algunas realizaciones, el vehículo termoablandable tiene un punto de fusión en un intervalo de aproximadamente 40 ºC a aproximadamente 100 ºC. Opcionalmente, el punto de fusión está en un intervalo de aproximadamente 50 ºC a aproximadamente 80 ºC. En otros ejemplos, el punto de fusión del vehículo termoablandable es de aproximadamente 50 ºC a aproximadamente 70 ºC, o de aproximadamente 50 ºC a aproximadamente 60 ºC, y opcionalmente en un intervalo de aproximadamente 55 ºC a aproximadamente 65 ºC. Por consiguiente, a tales temperaturas, el vehículo termoablandable sufre la transformación de un material duro a uno blando, y viceversa. En un ejemplo, el vehículo

termoablandable a una temperatura por encima de su punto de fusión es suficientemente blando para llenar el vehículo en una cápsula (p. ej., en una cápsula de gelatina dura).

El vehículo termoablandable es un polialquilenglicol. En un ejemplo, el polialquilenglicol tiene un peso molecular alto, por ejemplo, un peso molecular que es suficiente para hacer que el vehículo de polialquilenglicol sea no higroscópico (p. ej., un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 1000 Dalton, o al menos aproximadamente 1500 Dalton). En un ejemplo, el polialquilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 2000 Dalton. En otro ejemplo, el polialquilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 3000 Dalton. En otro ejemplo, el polialquilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 4000 Dalton. En otro ejemplo, el polialquilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 5000 Dalton. En otro ejemplo, el polialquilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 6000 Dalton. Se debe entender que el peso molecular en relación con los polialquilenglicoles descritos en la presente memoria pretende representar un peso molecular medio según la nomenclatura comúnmente utilizada para tales compuestos. Los polialquilenglicoles adecuados son polietilenglicoles y poloxámeros (p. ej., poloxámeros 188, 237, 338 y 407).

En algunas realizaciones, el polialquilenglicol es un poloxámero. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es un poloxámero.

Los poloxámeros son polialquilenglicoles tribloques, que comprenden una cadena central de polipropilenglicol, que es relativamente hidrófoba, flanqueada por dos cadenas de polietilenglicol, que son relativamente hidrófilas. Esta combinación de cadenas hidrófobas e hidrófilas proporciona a los poloxámeros propiedades tensioactivas.

Los poloxámeros se caracterizan típicamente por el peso molecular del núcleo de polipropilenglicol del poloxámero y por la proporción de polietilenglicol frente a polipropilenglicol. Estos parámetros se describen comúnmente caracterizando un poloxámero con un número de tres dígitos, en donde los dos primeros dígitos, cuando se multiplican por 100, dan el peso molecular (en Dalton) del núcleo de polipropilenglicol, mientras que el último dígito, cuando se multiplica por 10, da el porcentaje de polietilenglicol. Así, por ejemplo, el poloxámero 188 tiene un núcleo de polipropilenglicol con un peso molecular de 1800 Dalton y tiene 80 % de polietilenglicol (y por lo tanto tiene un peso molecular total de aproximadamente 9000 Dalton), mientras que el poloxámero 407 tiene un núcleo de polipropilenglicol con un peso molecular de 4000 Dalton y tiene 70 % de polietilenglicol (y por lo tanto tiene un peso molecular total de aproximadamente 13000 Dalton).

Según algunas realizaciones, el poloxámero tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 2000 a aproximadamente 18000 Dalton. Opcionalmente, el poloxámero tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 4000 a 15000 Dalton, y opcionalmente de aproximadamente 6000 a aproximadamente 12000 Dalton. En realizaciones ejemplares, el peso molecular del poloxámero está en un intervalo de aproximadamente 7000 a aproximadamente 10000 Dalton. En otros ejemplos, el poloxámero tiene un peso molecular de aproximadamente 4000 a aproximadamente 18.000 Dalton, de aproximadamente 6000 a aproximadamente 18.000 Dalton, de aproximadamente 6000 a aproximadamente 14.000 Dalton, o de aproximadamente 8000 a aproximadamente 10.000 Dalton. En un ejemplo, el poloxámero tiene un peso molecular de aproximadamente 9000 Dalton.

Según algunas realizaciones, el núcleo de polipropileno del poloxámero tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 Dalton. Opcionalmente, el núcleo de polipropileno del poloxámero tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2400 Dalton, y opcionalmente de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2100 Dalton. En realizaciones ejemplares, el peso molecular del núcleo de polipropileno del poloxámero es de aproximadamente 1800 Dalton.

Según algunas realizaciones, el poloxámero comprende al menos aproximadamente 20 por ciento en peso de polietilenglicol, opcionalmente al menos aproximadamente 30 por ciento en peso, opcionalmente al menos aproximadamente 40 por ciento en peso, opcionalmente al menos aproximadamente 50 por ciento en peso, opcionalmente al menos aproximadamente 60 por ciento en peso, opcionalmente al menos aproximadamente 70 por ciento en peso, y opcionalmente al menos aproximadamente 80 por ciento en peso de polietilenglicol.

En algunas realizaciones, la proporción de polietilenglicol en el poloxámero está en un intervalo de 40 a 90 por ciento en peso, opcionalmente de 50 a 90 por ciento en peso, opcionalmente de 60 a 90 por ciento en peso, y opcionalmente de 70 a 90 por ciento en peso. En realizaciones ejemplares, el poloxámero comprende aproximadamente 80 por ciento en peso de polietilenglicol.

El poloxámero 188 es un poloxámero ejemplar. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es el poloxámero 188.

En algunas realizaciones, el vehículo termoablandable es un polietilenglicol. Opcionalmente, el polietilenglicol tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 1500 a aproximadamente 10.000 Dalton, o de aproximadamente 1500 a aproximadamente 8000 Dalton, opcionalmente de aproximadamente 4000 a aproximadamente 8000 Dalton, y opcionalmente de aproximadamente 5000 a aproximadamente 7000 Dalton. En realizaciones ejemplares, el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 Dalton. En un ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 2000 Dalton. En otro ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular

de al menos aproximadamente 3000 Dalton. En otro ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 4000 Dalton. En otro ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 5000 Dalton. En otro ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular de al menos aproximadamente 6000 Dalton.

En una realización, el vehículo termoablandable se selecciona de PEG6000, poloxámero 188 y combinaciones de los mismos.

El vehículo termoablandable puede comprender también un aceite o una combinación de uno o más aceites. En la técnica, se conocen muchos aceites adecuados para su uso como vehículo termoablandable para aplicaciones terapéuticas. Los ejemplos incluyen, sin limitación, ésteres de ácidos grasos, tales como triglicéridos y diésteres de un glicol (p. ej., propilenglicol). Se pueden añadir otros aceites al vehículo termoablandable para disminuir/afinar la viscosidad, por ejemplo, aceite de coco fraccionado o aceite de soja.

Como se ejemplifica en la sección de Ejemplos en la presente memoria, el uso de un vehículo termoablandable en una cápsula llena de líquido evitó las fisuras y los escapes de las cápsulas, pero fue asociado con la no homogeneidad de la composición de llenado de líquido utilizada para llenar las cápsulas.

Agente antiadherente

Tal como se ha descrito además anteriormente en la presente memoria y se ejemplifica en la sección de Ejemplos que sigue, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la homogeneidad de los lotes de cápsulas que contienen fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) puede ser mejorada considerablemente mezclando el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con un agente antiadherente.

Por lo tanto, según la invención, la matriz sólida o semisólida comprende además un agente antiadherente.

Se debe apreciar que la inclusión de agentes antiadherentes en las composiciones de llenado líquido de cápsulas no ha sido sugerida ni practicada hasta ahora. Se debe apreciar además que, típicamente, cuando se utilizan técnicas de llenado de líquido para la encapsulación, no surge ningún problema de adherencia.

Como se usa en la presente memoria, la frase "agente antiadherente" se refiere a un agente que reduce la cohesión entre las partículas de una sustancia (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y/o la adherencia de tales partículas a una superficie sólida (p. ej., de un contenedor y/o maquinaria de encapsulación). Por ejemplo, la reducción de la cohesión causada por un agente antiadherente es mayor que la reducción de la cohesión causada por la mera dilución de la sustancia por la adición de un agente.

El agente antiadherente es un material (p. ej., un sólido, tal como un polvo) con poca o ninguna solubilidad en los otros componentes de la cápsula (p. ej., el vehículo termoablandable). El agente antiadherente puede actuar adhiriéndose al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), por ejemplo, VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219 formando así, por ejemplo, granos y/o partículas de polvo. Como resultado, la adherencia del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) a otras superficies (p. ej., otros granos de VB-201 y/o partículas de polvo, superficies de contenedores y/o maquinaria de encapsulación) se reduce.

Se debe apreciar que el uso de un material con poca o ninguna solubilidad para aumentar la homogeneidad en una composición de llenado líquido es novedoso y sorprendente, ya que los materiales insolubles típicamente aumentan la inhomogeneidad (p. ej., por sedimentación, coagulación) en un líquido, y por lo tanto no se debería esperar que aumente la homogeneidad.

Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, se sugiere que el agente antiadherente da como resultado la formación de una dispersión uniforme de granos y/o partículas de polvo del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221, o VB-219) que se adhieren al agente antiadherente.

Según la invención, el talco es un agente antiadherente eficaz.

La relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) en la composición farmacéutica (es decir, composición de llenado líquido), está en un intervalo de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 (agente antiadherente: fosfolípido oxidado). En los ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) está en el intervalo de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1.

En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:1.

En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1.

En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:1.

En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1,5:1.

En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1.

En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:1. En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:2. En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:3. En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:4. En otros ejemplos, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:5.

Por lo tanto, una relación de agente antiadherente:fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:1,2, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,8, 1,2:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,8:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1 o 5:1. Se contemplan también otros valores de la relación.

En un ejemplo según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente antiadherente es talco. y el fosfolípido oxidado es VB-201. Por ejemplo, el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) se muele con una cantidad igual de talco (relación en peso 1:1). En otro ejemplo, el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) se muele con talco en una relación en peso de talco:fosfolípido oxidado de aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5. En otros ejemplos, el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) se muele con talco en una relación en peso de talco: fosfolípido oxidado de aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, o aproximadamente 4:1.

Los inventores han reconocido que la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado tiene un efecto sobre la homogeneidad (es decir, una uniformidad de contenido de dosis suficiente), por ejemplo, con respecto a la distribución del fosfolípido oxidado en el vehículo termoablandable o en la composición final, y/o la estabilidad a largo plazo de la formulación final. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:1 o menos (p. ej., 1:2 o menos, o 1:3 o menos).

En otras realizaciones, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es aproximadamente 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, o aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación en peso del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es de aproximadamente 1:2 o menos.

En otras realizaciones, la relación del agente antiadherente al fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) es al menos aproximadamente 1:1, al menos aproximadamente 2:1, al menos aproximadamente 3:1, al menos aproximadamente 4:1, o al menos aproximadamente 5:1. Por ejemplo, en el caso de VB-201, una relación de al menos aproximadamente 1:2 (p. ej., al menos aproximadamente 1:1) se ha asociado con uniformidades de contenido de dosis satisfactorias.

Opcionalmente, una relación de una cantidad de agente antiadherente a una cantidad de VB-201 en la cápsula está en un intervalo de 1:3 a 5:1 (agente antiadherente:VB-201), y opcionalmente de 1:2 a 3:1. Por lo tanto, una relación de agente antiadherente:VB-201 puede ser, por ejemplo, 1:3, 1:2, 1:1,5, 1:1,2, 1:1, 1,2:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 4:1 o 5:1. Se contemplan también otros valores de la relación.

En realizaciones ejemplares, la relación del agente antiadherente a VB-201 es aproximadamente 1:1.

En la presente memoria, las relaciones de agente antiadherente a fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) se refieren a relaciones en peso.

En algunas realizaciones, la concentración del agente antiadherente en la composición farmacéutica (es decir, matriz) está en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento en peso, de aproximadamente 1 a

aproximadamente 40 por ciento en peso, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 por ciento en peso, opcionalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 por ciento en peso, y opcionalmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 por ciento en peso. Tales porcentajes de agente antiadherente pueden corresponder opcionalmente a una relación de agente antiadherente a fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, la concentración del agente antiadherente en la composición farmacéutica (es decir, matriz) está en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 por ciento en peso, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 por ciento en peso, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 porcentaje en peso, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 por ciento en peso. En otras realizaciones, la concentración del agente antiadherente en la composición farmacéutica (es decir, la matriz de la cápsula) está en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en peso, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso. En algunas realizaciones, la concentración del agente antiadherente en la composición farmacéutica (es decir, matriz) está en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento en peso, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 por ciento en peso, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 por ciento en peso, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento en peso. En otras realizaciones, la concentración del agente antiadherente en la composición farmacéutica (es decir, la matriz de la cápsula) está en un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 por ciento en peso.

Talco

En línea con las reivindicaciones adjuntas, el agente antiadherente es talco. Se puede usar cualquier talco de grado farmacéutico o de grado alimenticio (p. ej., talco en polvo). Ejemplos de calidades de talco, que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas, composiciones de llenado líquido, cápsulas y otras que son realizaciones de la presente memoria están descritos en Dawoodbhai et al., “Pharmaceutical and Cosmetic Uses of Talc,” Drug Development and Industrial Pharmacy, 16(16):2409-2429 (1990); y Dawoodbhai et al., “Glidants and Lubricant Properties of Several Types of Talcs,” Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(13):2441-2467 (1987), cada uno de los cuales se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. En algunos ejemplos, el talco es talco en polvo. En algunos ejemplos, el talco es de grado USP. En otro ejemplo, el talco es talco en polvo y de grado USP.

Agente tixotrópico

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula de la presente divulgación incluye además un agente tixotrópico (denominado también en la presente memoria tixotropo), un agente gelificante o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o la cápsula de la presente divulgación incluye además un agente tixotrópico. Como se ejemplifica en la sección de Ejemplos que sigue, la inclusión de un agente tixotrópico (p. ej., sílice de pirólisis) en cápsulas da como resultado cápsulas que tienen una mayor uniformidad de contenido de fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219).

Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, se cree que el aumento de la viscosidad de la composición de llenado, que es causado por el agente tixotrópico, evita la separación de los ingredientes de la composición de llenado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221, o VB-219 y/o talco) del vehículo antes de que se forme una matriz sólida o semisólida, aumentando así la homogeneidad de la composición de llenado.

Por lo tanto, según algunas realizaciones, la matriz comprende además un agente que aumenta la viscosidad del vehículo termoablandable ablandado por calentamiento (p. ej., un vehículo fundido), tal como un agente tixotrópico y/o un agente gelificante. En un ejemplo, el agente tixotrópico y/o el agente gelificante es capaz de aumentar la viscosidad de la composición farmacéutica (es decir, una composición de llenado) a una temperatura a la que se prepara la composición de llenado (p. ej., a la temperatura a la que la composición de llenado se calienta antes de llenar una cápsula (p. ej., el agente no se debe descomponer a esa temperatura).

Como se usa en la presente memoria, un "agente gelificante" se refiere a un agente que forma un gel cuando se añade a un líquido.

Como se usa en la presente memoria, un "agente tixotrópico" se refiere a un agente que aumenta la viscosidad de un líquido cuando se añade a un líquido. Como es conocido en la técnica, la "tixotropía" es el comportamiento reversible de los líquidos viscosos (p. ej., geles) que se licúan cuando se someten a un estrés de cizallamiento, tal como sacudida o agitación, o se perturban de otra manera.

Un líquido viscoso que contiene un agente tixotrópico presenta tixotropía, en donde la viscosidad se reduce bajo estrés (p. ej., agitación, calentamiento y/o aplicación de fuerzas de cizallamiento). Por lo tanto, los ingredientes en una composición de llenado líquido (p. ej., vehículo, VB-201, agente tixotrópico y/o agente antiadherente) se pueden mezclar fácilmente por agitación, ya que la viscosidad se reduce durante la agitación, y a pesar de todo la composición de llenado es relativamente resistente a la separación de componentes, puesto que la viscosidad aumenta cuando cesa la agitación.

Los ejemplos de agentes tixotrópicos adecuados para su uso en el contexto de las presentes realizaciones incluyen, pero no se limitan a, sílice de pirólisis (disponible, por ejemplo, como productos Aerosils® y Cab-O-Sil®), kieselguhr, gomas (p. ej., goma de xantano, goma guar, goma de algarroba, alginatos), derivados de celulosa (p. ej., hidroxipropil

metil celulosa), almidones, polímeros (p. ej., alcohol polivinílico, poliacrilatos, poliacrilatos modificados hidrofóbicamente), emulsionantes y derivados de arcilla (p. ej., silicato de aluminio y magnesio tratado con aminas, ácido silícico coloidal bentonita, arcillas de esmectita blanca y tierra blanqueadora, atapulgita, mica, filosilicatos de magnesio sintéticos (Laponita), silicatos en capas, esmectitas modificadas, hectorita y sepiolita. Opcionalmente, el agente tixotrópico comprende sílice y/o atapulgita.

La concentración del agente tixotrópico en la composición farmacéutica (es decir, la composición de llenado líquido o matriz de la cápsula), a menos que se indique otra cosa, se determina con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico. Por ejemplo, con un 2,5 por ciento en peso de agente tixotrópico, la composición farmacéutica puede contener 10 mg de agente tixotrópico y 390 mg de un vehículo termoablandable (10/400 = 2,5 %).

En algunas realizaciones, la concentración del agente tixotrópico es de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,25 a 10 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,5 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,5 por ciento en peso a aproximadamente 4 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,5 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso, o de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso, o de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso, o de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 4 por ciento en peso, o de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso, opcionalmente de aproximadamente 2 por ciento en peso a aproximadamente 3 por ciento en peso.

En un ejemplo según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente tixotrópico es una sustancia diferente del agente termoablandable (es decir, el agente tixotrópico es químicamente distinto del agente termoablandable). En otro ejemplo según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente tixotrópico es una sustancia diferente del agente antiadherente (es decir, el agente tixotrópico es químicamente distinto del agente antiadherente). En otros ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente tixotrópico es una sustancia diferente del agente termoablandable y del agente antiadherente (es decir, el agente tixotrópico es químicamente distinto tanto del agente termoablandable como del agente antiadherente).

Formas farmacéuticas unitarias

Las composiciones farmacéuticas o composiciones de llenado de la presente divulgación se pueden usar para producir formas farmacéuticas unitarias (p. ej., cápsulas) que comprenden una cierta cantidad de ingrediente activo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente farmacéutico activo.

El ingrediente farmacéutico activo se selecciona de los fosfolípidos oxidados descritos en la presente memoria y combinaciones de los mismos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-219 o VB-221), o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg de fosfolípido oxidado.

En un ejemplo según cualquiera de las realizaciones anteriores, el ingrediente farmacéutico activo es VB-201. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg de VB-201.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es una cápsula. Por consiguiente, en algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) por cápsula, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado por cápsula, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado por cápsula, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg de fosfolípido oxidado por cápsula. Según algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201 por cápsula, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de VB-201 por cápsula, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg de VB-201 por cápsula.

Según otras realizaciones de la presente divulgación, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 20 mg de fosfolípido oxidado. En algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 20 mg de VB-201. Según otras realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 40 mg de fosfolípido oxidado. En algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 40 mg de VB-201. Según otras realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 80 mg

de fosfolípido oxidado. En algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 80 mg de VB-201.

Según algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 100 mg de fosfolípido oxidado. En algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende aproximadamente 100 mg de VB-201. Se contemplan también cápsulas que contienen cantidades más altas de fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), por ejemplo, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg. Sin embargo, se observa que cantidades más altas de fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) pueden requerir cápsulas más grandes.

Según algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende fosfolípidos oxidados de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado o matriz, y opcionalmente de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso. En algunas realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado de aproximadamente 2 por ciento en peso a aproximadamente 23 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado o matriz. En otras realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 18 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado o matriz.

En otras realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado o matriz. En otras realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado de aproximadamente 8 por ciento en peso a aproximadamente 9 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado o matriz. En otras realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado de aproximadamente 14 por ciento en peso a aproximadamente 17 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado o matriz.

Según algunas realizaciones, una cápsula como se describe en la presente memoria comprende de aproximadamente 0,1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de VB-201, y opcionalmente de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de VB-201 con respecto al peso total de la composición de llenado o matriz. En algunas realizaciones, una cápsula comprende de aproximadamente 2 por ciento en peso a aproximadamente 23 por ciento en peso de VB-201 en la composición de llenado o matriz. En otras realizaciones, una cápsula comprende de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 18 por ciento en peso de VB-201 en la composición de llenado o matriz.

En algunas realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado a una concentración de aproximadamente 4,5 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado. En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 4,5 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado.

En algunas realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado a una concentración de aproximadamente 8 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado. En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 8 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado. En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente el 9 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado.

En algunas realizaciones, una cápsula comprende fosfolípido oxidado a una concentración de aproximadamente 14 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado. En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 14 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado. En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 17 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado. En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 18 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado.

En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 23 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado.

En algunas realizaciones, una cápsula comprende VB-201 a una concentración de aproximadamente 28 por ciento en peso del peso total de la composición de llenado.

Componentes adicionales de las composiciones

Las composiciones farmacéuticas, composiciones de llenado o matrices de cápsulas descritas en la presente memoria pueden incluir además opcionalmente componentes químicos adicionales, incluyendo, pero sin limitarse a, excipientes, lubricantes, agentes tamponantes, agentes antibacterianos, agentes de carga (p. ej., manitol), antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico o bisulfito de sodio), y similares. En la presente memoria el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un ingrediente activo. Estos u otros ingredientes pueden estar contenidos en la cubierta de la cápsula.

Como se ejemplifica en la sección de Ejemplos que sigue, las cápsulas pueden ser recubiertas con un recubrimiento (p. ej., un recubrimiento entérico). Se contempla cualquier recubrimiento de este tipo conocido en la técnica. Los

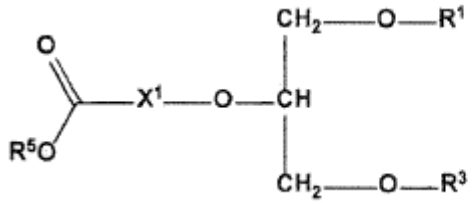
materiales adecuados para formar un recubrimiento incluyen, pero sin limitarse a ellos, Eudragit®, Opadry® (p. ej., Opadry® AMB) y Acryl-Eze®, que se pueden usar solos o en combinación para formar un recubrimiento entérico.

Excipientes y técnicas ejemplares para la formulación y administración de fármacos se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición, que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Procedimientos

Como se ejemplifica en la sección de Ejemplos, los inventores han desarrollado un procedimiento para la encapsulación de fosfolípidos oxidados (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) que proporciona cápsulas llenas de líquido con excelente uniformidad de contenido y que no se deteriora durante el almacenamiento (p. ej., por escapes o fisuras).

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende un vehículo termoablandable y un fosfolípido oxidado que tiene una estructura según la fórmula (I):



(I)

en donde R^1, R^3, R^5 y X^1 se definen como para la fórmula (I) anterior. El procedimiento comprende calentar dicho vehículo termoablandable a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo termoablandable y poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable, para obtener de este modo dicha composición farmacéutica.

Los fosfolípidos oxidados útiles en el procedimiento anterior se seleccionan de los descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el fosfolípido oxidado del procedimiento anterior puede tener una estructura según la fórmula (II) o la fórmula (III) como se han descrito anteriormente en la presente memoria. En un ejemplo, el fosfolípido oxidado es VB-201.

El vehículo termoablandable útil en el procedimiento anterior se selecciona de los descritos en la presente memoria. En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el vehículo termoablandable tiene un punto de fusión de aproximadamente 40 ºC a aproximadamente 100 ºC.

En otros ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el vehículo termoablandable es un poloxámero. En otros ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el poloxámero tiene un peso molecular de aproximadamente 2000 a aproximadamente 18000 Dalton. En otros ejemplos, el poloxámero tiene un peso molecular de aproximadamente 7000 a aproximadamente 10000 Dalton. En otros ejemplos, el poloxámero comprende de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 por ciento en peso de polietilenglicol. En otros ejemplos, el poloxámero es el poloxámero 188 (es decir, Lutrol F68).

En otros ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el vehículo termoablandable es polietilenglicol, por ejemplo, un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1500 a aproximadamente 8000 Dalton, o aproximadamente 6000 Dalton.

En algunas realizaciones, el procedimiento anterior comprende además moler, triturar o mezclar el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con un agente antiadherente, por ejemplo, antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con el vehículo termoablandable.

El agente antiadherente utilizado en el procedimiento anterior es el talco.

En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente antiadherente se muele con el fosfolípido oxidado en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 (véase la sección “Agente antiadherente”) por ejemplo, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1. En algunos ejemplos, la concentración final del agente antiadherente en la composición farmacéutica es de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 por ciento en peso. En la presente memoria se describen otros ejemplos de relaciones en peso de agente antiadherente:fosfolípido oxidado.

En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el procedimiento anterior comprende además mezclar el vehículo termoablandable con un agente tixotrópico, un agente gelificante o una combinación de los mismos. En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el procedimiento anterior comprende

además mezclar el vehículo termoablandable con un agente tixotrópico, por ejemplo, antes de poner en contacto el vehículo termoablandable con el fosfolípido oxidado. En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente tixotrópico es un dióxido de silicio de pirólisis (denominado también sílice de pirólisis). En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente tixotrópico es Aerosil 200.

En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, la concentración del agente tixotrópico (con respecto al peso combinado del vehículo termoablandable y el agente tixotrópico) es de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso. En la presente memoria se describen otros porcentajes en peso útiles.

En algunas realizaciones, el procedimiento anterior comprende además llenar la composición farmacéutica en una cubierta de cápsula para formar así una cápsula. En algunos ejemplos, el llenado se realiza a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo termoablandable y la composición farmacéutica forma una matriz sólida o semisólida al enfriarse por debajo del punto de fusión del vehículo termoablandable. En algunos ejemplos, la cápsula comprende un material de cubierta seleccionado del grupo que consiste en gelatina, pululano, almidón e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otros ejemplos, el material de la cubierta es gelatina.

En un ejemplo según cualquiera de las realizaciones anteriores del procedimiento descrito anteriormente, el fosfolípido oxidado es VB-201.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una cápsula llena de líquido preparada por el procedimiento anterior o cualquiera de sus realizaciones y ejemplos. Según otras realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para producir una composición de llenado líquido que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), comprendiendo el procedimiento poner en contacto (p. ej., mezclando) el fosfolípido oxidado (p. ej. VB-201) con un vehículo termoablandable (p. ej., un vehículo como se describe en la presente memoria) a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, como se describe en la presente memoria. El procedimiento comprende además la adición de un agente antiadherente. Por ejemplo, el procedimiento puede incluir además mezclar (p. ej., moliendo) el fosfolípido oxidado con un agente antiadherente, por ejemplo, antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado con el vehículo termoablandable. El procedimiento puede incluir además la adición de un agente tixotrópico. Por ejemplo, el procedimiento puede incluir además mezclar el vehículo termoablandable con un agente tixotrópico, un agente gelificante o una combinación de los mismos, por ejemplo, antes de poner en contacto el fosfolípido oxidado (p. ej., que se ha molido con el agente antiadherente) con el vehículo termoablandable.

Según algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento para producir una cápsula llena de líquido que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201). En una realización, el procedimiento comprende llenar una cubierta de cápsula con una composición de llenado líquido (p. ej., una composición como se describe en la presente memoria) que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219), un agente antiadherente y un vehículo termoablandable como se describe en la presente memoria (p. ej., un polialquilenglicol descrito en la presente memoria). Opcionalmente, el llenado se realiza a una temperatura por encima de la temperatura ambiente (p. ej., al menos 40 ºC, al menos 50 ºC, al menos 60 ºC), y la composición de llenado líquido forma una matriz sólida o semisólida al enfriarse a temperatura ambiente.

En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, la cubierta de la cápsula comprende opcionalmente gelatina, HPMC, pululano, almidón y/o cualquier material de cubierta descrito en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además poner en contacto (p. ej., mezclar) el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) (p. ej., VB-201 granulado o VB-201 en polvo) con el vehículo termoablandable para obtener la composición de llenado líquido. El vehículo termoablandable se calienta opcionalmente para ablandar el vehículo (p. ej., fundiendo) antes de mezclar el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con el vehículo termoablandable.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además mezclar (p. ej., moler o triturar) el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con un agente antiadherente como se describe en la presente memoria antes de poner en contacto (p. ej., mezclando) el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) con el vehículo termoablandable. El fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y el agente antiadherente se pueden mezclar en cualquier relación en peso descrita en la presente memoria, por ejemplo en una relación de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 5:1 de agente antiadherente:fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219). Opcionalmente, el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y el agente antiadherente están en forma de polvo y se mezclan para formar una mezcla de polvo, o se muelen juntos para formar una mezcla en polvo.

La mezcla del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y el agente antiadherente se puede realizar según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Opcionalmente, la mezcla se realiza mediante un método seleccionado para proporcionar una mezcla homogénea (p. ej., una mezcla de polvo homogénea). En un método ejemplar, el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) y el agente antiadherente se trituran o se muelen juntos para formar una mezcla de polvo homogénea. En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, el

fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201) y el agente antiadherente se trituran o se muelen utilizando un triturador/molino que sea adecuado para minimizar un aumento potencial de la temperatura del material que está siendo triturado. Las máquinas adecuadas incluyen trituradores de cuchillas, tales como los que funcionan según el principio de cuchillas de rotación rápida (p. ej., aproximadamente 9000 rpm a toda velocidad). Un molino ejemplar es el molino Fitzpatrick. Idealmente, el molino está equipado con un tamiz o criba de salida para retener cualquier remanente de tamaño grande del procedimiento de molienda. La criba puede tener diferentes tamaños de malla. En algunos ejemplos según cualquiera de las realizaciones anteriores, la criba tiene de aproximadamente 20 mallas a aproximadamente 80 mallas, o de aproximadamente 30 mallas a aproximadamente 80 mallas, o de aproximadamente 40 mallas a aproximadamente 80 mallas, o de aproximadamente 40 mallas a aproximadamente 60 mallas, o aproximadamente 50 mallas.

La mezcla del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y el agente antiadherente se pone entonces en contacto o se combina con (p. ej., se añade a) el vehículo termoablandable (p. ej., vehículo fundido) para formar una composición en una cantidad que proporciona una concentración deseada (p. ej., una concentración descrita en la presente memoria) del fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) y/o del agente antiadherente en la composición de llenado.

Alternativamente, el agente antiadherente se combina con (p. ej., se añade a) el vehículo termoablandable para formar una mezcla y después el fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) se combina con (p. ej., se añade a) la mezcla.

Opcionalmente, una concentración final del agente antiadherente en la composición está en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 por ciento en peso, opcionalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 por ciento en peso, y opcionalmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 por ciento en peso. Tales porcentajes de agente antiadherente pueden corresponder opcionalmente a una relación de agente antiadherente a fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-221 o VB-219) descrita en la presente memoria.

Según realizaciones opcionales, el procedimiento comprende además la adición de un gel tixotrópico y/o un agente gelificante (p. ej., un agente descrito en la presente memoria) a los otros ingredientes de la composición de llenado, de tal modo que la composición de llenado comprenda un gel tixotrópico y/o un agente gelificante. El gel tixotrópico y/o el agente gelificante se pueden mezclar con VB-201 y/o con el vehículo en cualquier etapa del procedimiento, por ejemplo, antes de la mezcla de VB-201 con el vehículo, simultáneamente con la mezcla de VB-201 con el vehículo, y/o posteriormente a la mezcla de VB-201 con el vehículo. En una realización ejemplar, el gel tixotrópico y/o el agente gelificante se añaden al vehículo antes de mezclar VB-201 con el vehículo.

Opcionalmente, el agente tixotrópico se añade a la composición para obtener una concentración final de agente tixotrópico como se describe en la presente memoria, por ejemplo, una concentración final de agente tixotrópico en un intervalo de 0,25 por ciento en peso a 10 por ciento en peso.

Los ingredientes de la composición de llenado (p. ej., VB-201, vehículo, agente antiadherente, gel tixotrópico y/o agente gelificante) se pueden mezclar en cantidades y proporciones, para obtener una composición de llenado adecuada para llenar una cápsula con cualquier cantidad y/o concentración final del ingrediente descrita en la presente memoria.

La mezcla de los ingredientes se puede realizar utilizando cualquier método conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento, un mezclador de paletas, un amasador, un mezclador de cinta, un mezclador de doble cono, un mezclador planetario, un mezclador estático y sonicación.

Según otras realizaciones de la presente divulgación, se proporciona una cápsula llena de líquido preparada según el procedimiento descrito en la presente memoria, por ejemplo, utilizando una composición de llenado líquido como se describe en la presente memoria.

Llenado de cápsulas

El llenado de las cápsulas con la composición de llenado y la encapsulación de la composición para obtener una cápsula como se describe en la presente memoria se puede realizar según cualquier método conocido en la técnica.

Se conocen en la técnica varios diseños de cápsulas de cubierta dura, y se pueden usar en realizaciones de la presente invención. Los métodos para llenar cápsulas de cualquier diseño dado serán conocidos por los expertos en la técnica pertinente.

A continuación se describe un método ejemplar para obtener la cápsula. Las cápsulas vacías generalmente se suministran a la máquina de llenado en una condición de "prebloqueo", en donde el cuerpo de la cápsula tiene una tapa que está unida débilmente al mismo. Generalmente, se proporcionan una serie de anillos o protuberancias en las superficies de acoplamiento de la tapa o del cuerpo que permiten que la tapa se una débilmente al cuerpo para que la tapa y el cuerpo se mantengan juntos durante el almacenamiento, pero que hacen posible que se pueda separar la tapa antes del llenado de la cápsula. Una vez que se ha llenado la cápsula, se vuelve a colocar la tapa y se fuerza más allá de la posición de prebloqueo hasta una posición completamente bloqueada. Alternativamente, otros tipos de

máquinas de llenado de cápsulas están diseñados para aceptar suministros separados de cuerpos y tapas de cápsulas.

Las cápsulas se cierran a alta velocidad después del llenado y, aunque la mayoría tiene alguna forma de salida de aire en su diseño de la tapa o el cuerpo, esto puede no ser totalmente efectivo a las velocidades de llenado normales para eliminar el atrapamiento de aire u otro gas dentro de la cápsula, dejando por lo tanto la cápsula llena en un estado presurizado (p. ej., hasta 1 bar) hasta que la presión se equilibra con el exterior.

Durante el cierre de la cápsula, la tapa se ajusta sobre el cuerpo y el cuerpo se empuja hacia arriba hasta que se cierra sobre la tapa. La tapa queda ajustada y normalmente tiene aproximadamente la mitad de la longitud del cuerpo, por lo que se desplaza hacia abajo una distancia considerable por el cuerpo de la cápsula antes del bloqueo. Esto tiene el efecto de un pistón en atrapar y presurizar la cápsula. El exceso de gas normalmente escapa a través del espacio entre la tapa y el cuerpo, y se pueden proporcionar respiraderos en esta región para facilitar el escape del exceso de presión. Alternativamente, la cápsula puede utilizar un mecanismo de bloqueo particularmente ajustado en lugar de respiraderos (p. ej., como en las cápsulas Capsugel Licaps®).

En algunas realizaciones, la cápsula es sellada aplicando una banda de solución de polímero alrededor de la unión entre la tapa y el cuerpo. La solución de polímero es opcionalmente una solución del mismo polímero que la tapa y/o el cuerpo de la cápsula en un disolvente para el mismo. El sellado es particularmente adecuado, por ejemplo, para proporcionar una superficie lisa de la cápsula para el recubrimiento, lo que evita el movimiento entre la tapa y el cuerpo de la cápsula (que rompería el recubrimiento).

En los casos en que la cápsula se llena con un líquido fundido que se ajusta en un estado sólido antes de la administración, el llenado se realiza opcionalmente en condiciones tales que el estado sólido en la cápsula tiene una forma predeterminada (p. ej., una forma de tapón) Una forma predeterminada puede mejorar la previsibilidad de un perfil de liberación para el agente farmacéuticamente activo contenido en la misma.

Empaquetado y kits

Opcionalmente, las cápsulas se empaquetan en un material de empaquetado y se identifican para su uso, dentro o sobre el material de empaquetado, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, una enfermedad o trastorno inflamatorio.

Si se desea, las cápsulas según las presentes realizaciones se pueden presentar en un paquete o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA (U. S. Food and Drug Administration) que puede contener una o más cápsulas que contienen el fosfolípido oxidado (p. ej., VB -201, VB-208, VB-221 o VB-219). El paquete o dispositivo dispensador puede comprender por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como, pero sin limitarse a ella, una plaqueta de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El paquete también puede ir acompañado de una notificación asociada con el envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones para administración humana. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser un etiquetado aprobado por la U. S. Food and Drug Administration para medicamentos con receta o un prospecto de producto aprobado. Las cápsulas también pueden ser preparadas, colocadas en un recipiente apropiado y etiquetadas para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio, como se define en la presente memoria.

Métodos de tratamiento

Según algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas, las composiciones de llenado y las cápsulas descritas en la presente memoria son para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

También se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio, que comprende administrar (p. ej., por vía oral) a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica de la presente divulgación, es decir, una composición farmacéutica que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-219 o VB-221), un vehículo termoablandable, y un agente antiadherente como se describe en la presente memoria.

Se describe también un método para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio, que comprende administrar (p. ej., por vía oral) a un sujeto que lo necesita una cápsula que comprende un fosfolípido oxidado (p. ej., VB-201, VB-208, VB-219, o VB-221), como se describe en la presente memoria.

Según realizaciones opcionales, la enfermedad o trastorno inflamatorio es una enfermedad o trastorno inflamatorio asociado con un lípido oxidado endógeno.

Como se usa en la presente memoria, la frase "un lípido oxidado endógeno" se refiere a uno o más lípidos oxidados que están presentes o se forman *in vivo*, como resultado de procesos inflamatorios y otros procesos de mediación celular o humoral. La lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL oxidada) es un ejemplo de un lípido oxidado endógeno asociado con una enfermedad o trastorno inflamatorio.

Las enfermedades o trastornos inflamatorios según realizaciones ejemplares de la presente invención incluyen psoriasis (p. ej., psoriasis en placas), artritis reumatoide y ateroesclerosis y afecciones relacionadas, tales como inflamación vascular, es decir, inflamación de una arteria (p. ej., inflamación de la arteria carótida y/o inflamación de la aorta).

Los ejemplos adicionales de enfermedades o trastornos inflamatorios según realizaciones ejemplares de la presente invención incluyen esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal crónica).

Las enfermedades y trastornos inflamatorios representativos según realizaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos inflamatorios idiopáticos, enfermedades o trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades o trastornos inflamatorios agudos, enfermedades o trastornos autoinmunes, enfermedades o trastornos infecciosos, enfermedades o trastornos inflamatorios malignos, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con trasplantes, enfermedades o trastornos inflamatorios degenerativos, enfermedades o trastornos asociados con una hipersensibilidad, enfermedades o trastornos inflamatorios cardiovasculares, enfermedades o trastornos inflamatorios cerebrovasculares, enfermedades o trastornos vasculares periféricos, enfermedades o trastornos inflamatorios glandulares, enfermedades o trastornos inflamatorios gastrointestinales, enfermedades o trastornos cutáneos inflamatorios, enfermedades o trastornos inflamatorios hepáticos, enfermedades o trastornos inflamatorios neurológicos, enfermedades o trastornos músculo-esqueléticos inflamatorios, enfermedades o trastornos inflamatorios renales, enfermedades o trastornos inflamatorios reproductivos, enfermedades o trastornos inflamatorios sistémicos, enfermedades o trastornos inflamatorios del tejido conjuntivo, tumores inflamatorios, necrosis, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con implantes, procesos inflamatorios por envejecimiento, enfermedades o trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades y trastornos proliferativos y enfermedades o trastornos inflamatorios pulmonares, como se detallan a continuación en la presente memoria.

Los ejemplos no limitantes de hipersensibilidades incluyen hipersensibilidad tipo I, hipersensibilidad tipo II, hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, hipersensibilidad inmediata, hipersensibilidad mediada por anticuerpos, hipersensibilidad mediada por complejo inmune, hipersensibilidad mediada por linfocitos T, hipersensibilidad tipo retardada, hipersensibilidad mediada por linfocitos T cooperadores, hipersensibilidad mediada por linfocitos T citotóxicos, hipersensibilidad mediada por linfocitos TH1 e hipersensibilidad mediada por linfocitos TH2.

Los ejemplos no limitantes de enfermedad o trastorno inflamatorio cardiovascular incluyen enfermedades o trastornos oclusivos, ateroesclerosis, una enfermedad valvular cardíaca, estenosis, restenosis, estenosis en el stent, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, isquemia miocárdica, trombosis, granulomatosis de Wegener, arteritis de Takayasu, síndrome de Kawasaki, enfermedad o trastorno autoinmune anti-factor VIII, vasculitis necrosante de vasos pequeños, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg y Strauss, glomerulonefritis necrotizante focal pauciinmune, glomerulonefritis crescentica, síndrome antifosfolípidos, insuficiencia cardíaca inducida por anticuerpos, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune, autoinmunidad cardíaca, enfermedad o trastorno de Chagas y autoinmunidad de linfocitos T anti cooperadores.

La estenosis es una enfermedad oclusiva de la vasculatura, comúnmente causada por placa ateromatosa y aumento de la actividad plaquetaria, que afecta de manera muy crítica a la vasculatura coronaria.

La reestenosis es la reoclusión progresiva que sigue a menudo a la reducción de las oclusiones en la vasculatura estenótica. En los casos en que la permeabilidad de la vasculatura requiere el soporte mecánico de un stent, puede ocurrir una estenosis en el stent, que ocluye nuevamente el vaso tratado.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos cerebrovasculares incluyen ictus, inflamación cerebrovascular, hemorragia cerebral e insuficiencia arterial vertebral.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos vasculares periféricos incluyen gangrena, vasculopatía diabética, enfermedad intestinal isquémica, trombosis, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos autoinmunes incluyen todas las enfermedades causadas por una respuesta inmune tal como un autoanticuerpo o inmunidad mediada por células frente a un autoantígeno y similares. Ejemplos representativos son artritis reumatoide crónica, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Bechet, esclerosis múltiple, diabetes autoinmune, enfermedad de Hashimoto, psoriasis, mixedema primario, anemia perniciosa, miastenia grave, hepatitis crónica activa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, uveítis, vasculitis y trombocitopenia inducida por heparina.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios glandulares incluyen enfermedades o trastornos pancreáticos, diabetes tipo I, enfermedades o trastornos de la tiroides, enfermedad de Graves, tiroiditis, tiroiditis autoinmune espontánea, tiroiditis de Hashimoto, mixedema idiopático, autoinmunidad ovárica, infertilidad antiespermática autoinmune, prostatitis autoinmune y síndrome poliglandular autoinmune tipo I.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios gastrointestinales incluyen colitis, ileitis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, síndrome inflamatorio intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, una úlcera, una úlcera cutánea, una úlcera por presión, una úlcera gástrica, una úlcera péptica, una úlcera bucal, una úlcera nasofaríngea, una úlcera esofágica, una úlcera duodenal y una úlcera gastrointestinal.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios cutáneos incluyen acné, una enfermedad cutánea ampollosa autoinmune, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, pénfigo foliáceo, dermatitis de contacto y erupción farmacológica.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios hepáticos incluyen hepatitis autoinmune, cirrosis hepática y cirrosis biliar.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios neurológicos incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, miastenia grave, neuropatía motora, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía autoinmune, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, enfermedad o trastorno neurológico paraneoplásico, atrofia cerebelosa paraneoplásica, síndrome del hombre rígido no paraneoplásico, atrofia cerebelosa progresiva, encefalitis de Rasmussen, esclerosis lateral amiotrófica, corea de Sydeham, síndrome de Gilles de la Tourette, poliendocrinopatía autoinmune, neuropatía disinmune, neuromiotonía adquirida, artrogriposis múltiple, enfermedad de Huntington, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (AML), esclerosis múltiple, ictus, una enfermedad o trastorno inflamatorio de la retina, una enfermedad o trastorno inflamatorio ocular, neuritis óptica, encefalopatía espongiforme, migraña, dolor de cabeza, cefalea en racimos y síndrome del hombre rígido.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios del tejido conjuntivo incluyen miositis autoinmune, síndrome de Sjogren primario, enfermedad o trastorno autoinmune del músculo liso, miositis, tendinitis, inflamación de ligamentos, condritis, inflamación de articulaciones, inflamación sinovial, síndrome del túnel carpiano, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, una inflamación esquelética, una enfermedad o trastorno autoinmune del oído y una enfermedad o trastorno autoinmune del oído interno.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios renales incluyen nefritis intersticial autoinmune y/o cáncer renal.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios reproductivos incluyen pérdida fetal repetida, quiste ovárico o una enfermedad o trastorno asociado con la menstruación.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, shock séptico, síndrome de shock tóxico y caquexia.

Ejemplos no limitantes de enfermedad o trastorno infeccioso incluyen enfermedades o trastornos infecciosos crónicos, una enfermedad o trastorno infeccioso subagudo, una enfermedad o trastorno infeccioso agudo, una enfermedad o trastorno viral, una enfermedad o trastorno bacteriano, una enfermedad o trastorno protozoario, una enfermedad o trastorno por parásitos, una enfermedad o trastorno por hongos, una enfermedad o trastorno por micoplasma, gangrena, sepsis, una enfermedad o trastorno por priones, gripe, tuberculosis, malaria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y síndrome respiratorio agudo severo.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con trasplantes incluyen rechazo de injerto, rechazo de injerto crónico, rechazo de injerto subagudo, rechazo de injerto agudo, rechazo de injerto hiperagudo y enfermedad o trastorno de injerto contra huésped. Los implantes ejemplares incluyen un implante protésico, un implante mamario, un implante de silicona, un implante dental, un implante de pene, un implante cardíaco, una articulación artificial, un dispositivo de reparación de fracturas óseas, un implante de reemplazo óseo, un implante de administración de fármacos, un catéter, un marcapasos, un corazón artificial, una válvula cardíaca artificial, un implante de liberación de fármacos, un electrodo y un tubo respirador.

Ejemplos no limitantes de tumores inflamatorios incluyen un tumor maligno, un tumor benigno, un tumor sólido, un tumor metastásico y un tumor no sólido.

Ejemplos no limitantes de enfermedades o trastornos pulmonares inflamatorios incluyen asma, asma alérgica, enfisema, enfermedad o trastorno pulmonar obstructivo crónico, sarcoidosis y bronquitis.

Un ejemplo de enfermedad o trastorno proliferativo es el cáncer.

En algunos ejemplos de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación o las cápsulas de la presente divulgación se administran al sujeto concomitantemente con otro agente farmacéutico activo que no sea un fosfolípido oxidado como se describe en la presente memoria (terapia conjunta). Por ejemplo, la composición farmacéutica o la cápsula de la presente divulgación se administra al sujeto concomitantemente con una estatina (es decir, el sujeto está sometido a terapia con estatinas en el momento en que se administra el fosfolípido oxidado al sujeto). En una realización, la estatina se administra en

una forma farmacéutica separada. El fosfolípido oxidado se puede administrar en el mismo momento del día que la estatina o en un momento diferente del día.

Otras definiciones

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere a ± 10 %.

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugados significan "incluyendo pero no limitado a".

El término "que consiste en" significa "incluyendo y limitado a".

La palabra "ejemplar" se usa en la presente memoria para significar "que sirve como un ejemplo, instancia o ilustración". Cualquier realización descrita como "ejemplar" no se debe interpretar necesariamente como preferida o ventajosa sobre otras realizaciones y/o que excluye la incorporación de características de otras realizaciones.

La palabra "opcionalmente" se usa en la presente memoria para significar que "se proporciona en algunas realizaciones y no se proporciona en otras realizaciones". Cualquier realización particular de la invención puede incluir una pluralidad de características "opcionales" a menos que tales características entren en contradicción.

Como se usa en la presente memoria, la forma singular "un", "una" y "el" “la” incluyen referencias al plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, el término "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas de los mismos.

A lo largo de esta solicitud, se pueden presentar varias realizaciones de esta invención en un formato de intervalo. Se debe entender que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad y no se debe interpretar como una limitación inflexible al alcance de la invención. Por consiguiente, la descripción de un intervalo se debe considerar que ha descrito específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 se debe considerar que ha descrito específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Siempre que se indique un intervalo numérico en la presente memoria, se pretende incluir cualquier número citado (fraccional o integral) dentro del intervalo indicado. Las frases "que varía/varía entre" un número indicado primero y un número indicado segundo y "que varía/varía de" un número indicado primero "a" un número indicado segundo se usan aquí de manera intercambiable y significa que se incluyen el primero y el segundo números indicados y todos los números fraccionales e integrales entre ellos.

Como se usa en la presente memoria, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea determinada incluyendo, pero sin limitarse a aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o desarrollados a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los profesionales de las artes químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas y médicas.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" incluye anular, sustancialmente inhibir, ralentizar o revertir la evolución de una afección, mejorando sustancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección, o prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono designado (p. ej., C_1-C_{10} significa uno a diez átomos de carbono). En el contexto de esta solicitud, por ejemplo, con respecto a la variable R^1 en las fórmulas (I), (II) y (III), un grupo alquilo tendrá típicamente de 1 a 30 átomos de carbono, teniendo por ejemplo, de 10 a 30 átomos de carbono, de 12 a 30 átomos de carbono o de 14 a 30 átomos de carbono. Otros grupos alquilo ejemplares tienen de 14 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo ejemplares incluyen tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosanilo, cis-9-hexadecenilo y (2-octil)dodecilo. En otros ejemplos, p. ej., con respecto a la variable R^5 en las fórmulas (I), (II) y (III), el grupo alquilo es un grupo "alquilo inferior" que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales "alquilo inferior" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo, sec-butilo, así como homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. El término "alquilo" incluye radicales divalentes y multivalentes. Por ejemplo, el término "alquilo" incluye "alquileno" cuando sea apropiado, por ejemplo, cuando la fórmula indica que el grupo alquilo es divalente. El término "alquilo" incluye "alquenilo" y "alquinilo" como se define en la presente memoria.

El término "alquileno" significa un grupo alquilo divalente (dirradical), en donde el alquilo se define en la presente memoria. Típicamente, un grupo "alquileno" tendrá de 1 a 30 átomos de carbono. Otros intervalos ejemplares para el número de átomos de carbono son los descritos para "alquilo". "Alquileno" se ejemplifica, pero no se limita, por butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Otros intervalos ejemplares para el número de átomos de carbono son los descritos para "alquilo". Un grupo "alquenilo" típico tiene de 12 a 30 átomos de carbono y al menos un doble enlace. En una realización, los grupos "alquenilo" tienen de 14 a 30 átomos de carbono o de 14 a 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Un grupo "alquenilo" ejemplar es cis-9-hexadecenilo. Los grupos "alquenilo inferior" ejemplares que tienen de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono incluyen vinilo, 2-propenilo, 1-but-3-enilo, crotilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), 2-isopentenilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado o poliinsaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 30 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Otros intervalos ejemplares para el número de átomos de carbono son los descritos para "alquilo". En el contexto de esta solicitud, un grupo "alquinilo" típicamente tiene de 12 a 30 átomos de carbono y al menos un triple enlace. En algunos ejemplos de la presente divulgación, los grupos "alquinilo" tienen de 12 a 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Un grupo "alquinilo" puede incluir adicionalmente uno o más dobles enlaces. Otros grupos "alquinilo" son grupos "alquinilo inferior" que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (p. ej., 2 a 6 átomos de carbono), que incluyen prop-1-inilo, prop-2-inilo (es decir, propargilo), etinilo y 3 -butinilo.

Se debe apreciar que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Por el contrario, varias características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada o como sea adecuado en cualquier otra realización descrita de la invención. Ciertas características descritas en el contexto de diversas realizaciones no se deben considerar características esenciales de esas realizaciones, a menos que la realización no funcione sin esos elementos. Diversas realizaciones y aspectos de la presente invención como se han delineado anteriormente en la presente memoria y como se reivindican en la sección de reivindicaciones más adelante encuentran soporte experimental en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Se hace referencia ahora a los siguientes ejemplos, que junto con las descripciones anteriores ilustran algunas realizaciones de la invención de una manera no limitativa.

Materiales y métodos

Materiales:

Acryl-EZE® se obtuvo de Colorcon;

la gelatina se obtuvo de DG Stoess;

Lauroglycol FCC se obtuvo de Gattefosse;

el estearato de magnesio se obtuvo de Procter & Gamble;

Opadry® AMB se obtuvo de Colorcon;

el PEG6000 se obtuvo de BASF;

el poloxámero 188 (Lutrol® F 68) se obtuvo de BASF;

las cápsulas de gelatina de tamaño 0 se obtuvieron de Qualicaps y de Capsugel;

el talco (Ph Eur) se obtuvo de Fluka;

el succinato de tocoferol-polietilenglicol (TPGS) se obtuvo de Eastman Chemical Co.;

el TWEEN 80 se obtuvo de Riedel-de-Haën; y

el VB-201 se obtuvo de Cordenpharma (anteriormente Genzyme).

Sorción gravimétrica de vapor:

Se analizó la sorción utilizando un analizador de sorción de humedad IGAsorp (Hiden Analytical). Se colocó cuidadosamente una muestra de VB-201 en la ultra-microbalanza del instrumento y se secó en una corriente (250 centímetros cúbicos estándar por minuto) de nitrógeno seco (<0,1 % de humedad relativa) hasta que se alcanzó el equilibrio. Después, se expuso la muestra al siguiente perfil de humedad relativa con agua: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 90 % de humedad relativa, dejando que se alcanzara el equilibrio en cada etapa (99,5 % de realización de la etapa). El estudio continuó durante un período de 3 días. Se calculó la isoterma de sorción a partir de los valores de masa en equilibrio en cada etapa.

Calorimetría Isotérmica:

Se prepararon recientemente muestras de 88 mg de VB-201, 262 mg de Lauroglycol FCC y 88 mg de VB-201 combinados con 262 mg de Lauroglycol FCC y se cargaron inmediatamente en un calorímetro (TAM, Thermometric AB, Suecia), y después se permitió que la unidad se equilibrara a 25 ºC durante un período de 30 minutos. Se recogieron los datos cada 15 segundos durante un período de 24 horas utilizando el paquete de software dedicado Digitam 4.1. Las muestras que contenían 350 mg de agua se usaron como referencia. El análisis de datos se realizó utilizando el paquete de software gráfico Origin (Microcal Software Inc., USA). El calorímetro se calibró utilizando el método de sustitución eléctrica y se puso en marcha con un intervalo de amplificador de 300 µW.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

Se colocaron aproximadamente 5 mg de muestra en un crisol de aluminio DSC y se sellaron con una tapa con orificio. Se cargó la muestra en un calorímetro diferencial de barrido Pyris 1 (Perkin Elmer) mantenido a 10 ºC y después se enfrió a -20 ºC. Después del equilibrio, se calentó la muestra de -20 ºC a 100 ºC a una velocidad de 10 ºC por minuto, se mantuvo a 100 ºC durante 1 minuto, y se enfrió de 100 ºC a -20 ºC a una velocidad de 20 ºC por minuto. Durante los ciclos de temperatura, se purgó la muestra con nitrógeno a un caudal de 20 ml por minuto para evitar la oxidación.

Antes del análisis, se calibró el calorímetro en cuanto a temperatura y flujo de calor usando un estándar de referencia de indio.

Análisis termogravimétrico (TGA):

Se colocaron aproximadamente 5-10 mg de muestra en un crisol de platino y se cargaron en un analizador termogravimétrico TGA 1 mantenido a temperatura ambiente. La muestra se calentó después de 5 ºC a 300 ºC a una velocidad de 10 ºC por minuto mientras se controlaba el peso de la muestra. Se utilizó nitrógeno para purgar la muestra a un caudal de 20 ml/minuto para evitar la oxidación al calentar.

Antes del análisis, se calibró la temperatura del instrumento utilizando un estándar de referencia alumel y se calibró el peso utilizando un peso de calibración de 100 mg.

Análisis mecánico dinámico con bolsa para polvo:

El análisis mecánico dinámico (DMA) mide las propiedades mecánicas de una muestra en función de la temperatura. La muestra sólida se somete a un estrés oscilante que da como resultado una presión oscilante dentro de la muestra. Se miden la fuerza aplicada y la amplitud y fase del desplazamiento resultante.

La mayor parte de los materiales se comporta de manera viscoelástica, de tal modo que el estrés oscilante va por detrás del estrés oscilante aplicado por una diferencia de fase δ. El módulo (la relación de la fuerza o estrés a la deformación o presión) tiene así un componente en fase, que corresponde a una respuesta elástica y se define como el módulo de almacenamiento, así como un componente viscoso fuera de fase, definido como el módulo de pérdida. La relación del módulo de pérdida al módulo de almacenamiento es igual al parámetro de amortiguación tan δ, que es proporcional a la relación de la energía mecánica disipada (principalmente como calor) a la energía mecánica almacenada para cada ciclo.

El análisis mecánico dinámico (DMA) con bolsa para polvo permite el análisis del polvo sujetando el polvo entre placas delgadas de acero. Los experimentos se realizaron utilizando un aparato Perkin Elmer DMA 8000. Aproximadamente 50 mg de polvo de muestra se cargaron en bolsas de metal, que se cerraron para formar un sándwich delgado de aproximadamente 0,4 mm de polvo encerrado en la bolsa. Después, la bolsa se sujetó directamente al instrumento, un extremo sobre el extremo en un marco rígido y el otro extremo unido a un eje de transmisión en movimiento. La geometría experimental utilizada para determinar los datos de fuerza en el software fue una sección transversal rectangular en una sola flexión en voladizo utilizando un modo de deformación de frecuencia única. La bolsa fue sometida a un movimiento oscilatorio de flexión dentro y fuera del plano, forzando el cizallamiento horizontal del polvo entre las dos placas de la bolsa.

Las muestras se calentaron de -20 ºC a 50 ºC a una velocidad de 2 ºC por minuto. Se utilizaron condiciones experimentales optimizadas, a saber, un desplazamiento dinámico de 0,05 mm en frecuencias de 1 Hz, 10 Hz y 30 Hz. Después se calculó el módulo a partir de la amplitud de desplazamiento dinámico medida.

El instrumento se calibró para la temperatura utilizando el punto de fusión del indio (156,6 ºC) y para la fuerza colocando un peso conocido de aproximadamente 100 gramos en el eje de transmisión según las instrucciones del fabricante.

Resumen:

El VB-201 se prepara sintéticamente mediante procedimientos publicados (véase, p. ej., la solicitud de patente de Estados Unidos nº 11/650.973), se eliminan los disolventes por evaporación a presión reducida y se seca en estufa. Se obtiene como un material sólido céreo que se rompe y se pulveriza fácilmente a temperatura ambiente, 18-22 ºC. El VB-201 se caracterizó además como altamente higroscópico. Estas propiedades fisicoquímicas del API (ingrediente

farmacéutico activo) dan a entender que no se podría desarrollar una forma farmacéutica sólida oral convencional (p. ej., comprimido o cápsula con mezcla en polvo). Por consiguiente, se realizaron estudios para desarrollar cápsulas llenas de líquido de fármaco solubilizado (que permanece como líquido) o cápsulas llenas de líquido de vehículo fundido que se solidifica al enfriar.

Los siguientes ejemplos describen la ruta para desarrollar formas farmacéuticas orales adecuadas de VB-201.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Encapsulación de VB-201 en cápsulas de gelatina utilizando un vehículo de Lauroglycol FCC

Se probó la solubilidad de VB-201 en Lauroglycol FCC (laurato de propilenglicol), y se encontró que era de al menos 255 mg por gramo. Se encontró también que el VB-201 era estable en Lauroglycol FCC a lo largo de 66 días (no se muestran datos). En base a estos resultados, se consideró que Lauroglycol FCC era un vehículo líquido adecuado para VB-201.

Para probar la estabilidad de VB-201 en cápsulas de gelatina, se llenaron cápsulas de tamaño 0 con 255 mg/gramo de VB-201 en Lauroglycol FCC y después se sellaron. Las cápsulas se almacenaron en las siguientes condiciones de almacenamiento; a) humedad relativa ambiental a 4 ºC; b) 65 % de humedad relativa a temperatura ambiente; y c) 75 % de humedad relativa a 40 ºC.

Como se muestra en la tabla 1, el contenido de VB-201 en las cápsulas se redujo, en contraste con los resultados obtenidos para VB-201 en Lauroglycol FCC en ausencia de cápsulas.

Para determinar si el VB-201 interactuaba con la gelatina de una manera que hacía que el VB-201 fuera refractario al análisis, se extrajo VB-201 de las cápsulas de gelatina para recuperar cualquier VB-201 que interactuara con la gelatina. Las cápsulas se retiraron del almacenamiento después de 24 días o 59 días.

Como se muestra en la tabla 1 a continuación, cuando se analizó VB-201 por extracción de las cápsulas, no se observó una pérdida significativa de VB-201 incluso después de 59 días de almacenamiento a 4 ºC con humedad relativa ambiental o a temperatura ambiente con 65 % de humedad relativa. El contenido de VB-201 de las cápsulas almacenadas a 40 ºC con un 75 % de humedad relativa disminuyó en aproximadamente un 20 %.

Tabla1

Estabilidad de VB-201 en cápsulas de gelatina, determinada por muestreo de cápsulas sin sellar y por extracción de VB-201 de las cápsulas					
		Recuperación de VB-201 después de diferentes tiempos de almacenamiento (%)			
Recuperación inicial (sin almacenamiento)	Condiciones de almacenamiento	Muestreo de cápsulas sin sellar		Extracción de cápsulas	
		10 días	16 días	24 días	59 días
96,74 %	4 ºC, humedad relativa ambiente	87,7	84,7	96,7	96,8
	Temperatura ambiente, humedad relativa 65 %	87,0	91,8	90,9	99,1
	40 ºC, humedad relativa 75 %	56,3	62,6	92,1	79,6

Los resultados anteriores dan a entender que el VB-201 interactúa con la cápsula de gelatina durante el almacenamiento, pero que el VB-201 se recupera cuando la cápsula se rompe. Por lo tanto, el VB-201 estaría disponible para la absorción cuando una cápsula se rompe en el intestino.

El VB-201 fue encapsulado después a una escala mayor. El VB-201 se disolvió en Lauroglycol FCC a una temperatura de aproximadamente 40 ºC. La solución se encapsuló entonces en cápsulas de gelatina a una temperatura similar ligeramente elevada, utilizando una máquina de llenar Bosch 1500L. Las cápsulas se sellaron entonces con gelatina en una máquina de sellado Qualiseal S100. Se prepararon cápsulas con 5, 20, 25 y 100 mg de VB-201. También se prepararon cápsulas de placebo que contienen Lauroglycol FCC sin VB-201.

Las cápsulas se sometieron entonces a prueba de escapes a presión reducida y, cuando fue apropiado, se transfirieron para su recubrimiento con Acryl-EZE®, una formulación farmacéutica de recubrimiento entérico, en una máquina de recubrimiento Manesty Accelacota. Se aplicó una capa inferior de Opadry4 AMB, una subcapa de barrera contra la

humedad, para evitar la migración de humedad a través de la capa de Acryl-EZE®, que ablanda y distorsiona las cápsulas durante el ensayo de disolución.

Se observó que se desarrollaron escapes en las cápsulas antes del recubrimiento con una capa entérica. La fuente de los escapes se identificó como el agrietamiento progresivo de las cápsulas, que era capaz de provocar la pérdida de todo el VB-201 en la cápsula. No se observó agrietamiento en las cápsulas recubiertas ni en las cápsulas de placebo no recubiertas (es decir, sin VB-201).

Los resultados anteriores indican que se puede encapsular VB-201 en cápsulas de gelatina llenas de líquido, pero que el VB-201 provoca el agrietamiento de las cápsulas de gelatina no recubiertas.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Higroscopicidad de VB-201

Se examinaron las propiedades físicas de VB-201 para entender el mecanismo por el cual VB-201 provoca el agrietamiento de las cápsulas de gelatina, como se describe en el ejemplo 1.

La solubilidad acuosa de VB-201 se determinó suspendiendo VB-201 en soluciones acuosas de HCl 0,1 M (pH 1) o en tampones de fosfato 50 mM (pH 5 y 7). Después del mezclado manual inicial, las preparaciones se mezclaron además por vórtice y sonicación en baño para tratar de producir la disolución del fármaco. Se usó microscopía óptica para examinar la presencia de material no disuelto. Utilizando este método, se determinó que la solubilidad de VB-201 en cada uno de los valores de pH ensayados es superior a 225 mg/gramo. Por lo tanto, VB-201 es relativamente soluble en agua.

La absorción de humedad por el VB-201 se determinó por análisis gravimétrico de sorción de vapor, como se describe en la sección de Materiales y métodos.

Como se muestra en las figuras 1A y 1B, se observó una ligera pérdida de peso cuando se expuso el VB-201 a 0 % de humedad relativa.

Este resultado indica que el VB-201 contenía algo de agua absorbida.

Como se muestra además en las figuras 1A y 1B, el VB-201 aumentó ligeramente (aproximadamente un 3,5 %) de peso a medida que la humedad relativa se incrementaba gradualmente al 40 %, seguido por un gran aumento (> 30 %) de peso a medida que la humedad relativa se incrementaba más allá del 40 %, particularmente en el intervalo de 40 % a 60 % de humedad relativa.

Estos resultados dan a entender que se había producido una transición de fase en el VB-201 a humedades relativas del 40 % al 60 %, con la formación de un estado hidratado o la formación de una solución sobresaturada.

Como se muestra adicionalmente en la figura 1B, los perfiles de sorción y desorción fueron similares en el intervalo de humedad relativa del 60 % al 90 %, mientras que hubo una diferencia considerable entre los perfiles (histéresis) en el intervalo de humedad relativa del 0 % al 60 %.

Estos resultados dan a entender que entre el 60 % y el 90 % de humedad relativa, el agua es simplemente absorbida en el grueso de la estructura sin interactuar químicamente con la muestra (fisisorción), mientras que entre el 0 % y el 60 % de humedad relativa, hubo sorción y desorción de una especie de agua más fuertemente ligada a partir de la muestra.

Los resultados anteriores indican además que el VB-201 es altamente higroscópico. El VB-201 es físicamente estable con respecto a la higroscopicidad siempre que la humedad relativa se mantenga por debajo del 40 %. Las humedades relativas superiores al 40 % dan como resultado la formación de una solución sobresaturada, con posible delicuescencia del VB-201.

Como las sustancias altamente higroscópicas pueden potencialmente absorber agua de un entorno exterior incluso cuando se disuelven en una fase oleosa hidrófoba (p. ej., Lauroglycol FCC), la higroscopicidad puede afectar a la estabilidad de una formulación y/o cápsula, especialmente si se usan cápsulas de gelatina blanda. El intervalo de humedad relativa en el cual las cápsulas de gelatina son estables se encuentra entre 35 % y 65 %, y el VB-201 es altamente higroscópico en este intervalo.

Como casi todos los procesos químicos o físicos van acompañados por un cambio térmico, también se examinaron el VB-201 y el Lauroglycol FCC (solos y en combinación) utilizando calorimetría isotérmica, como se describe en la sección de Materiales y métodos. Los resultados preliminares se muestran en las figuras 2, 3 y 4.

Como se muestra en la figura 2, el VB-201 presentó una señal endotérmica de aproximadamente −6 µW durante las 11 primeras horas. Este resultado indica inestabilidad de VB-201.

Como se muestra en las figuras 3 y 4, no se observó ninguna señal significativa ni para Lauroglycol FCC (figura 3) ni para Lauroglycol FCC con VB-201 (figura 4).

Estos resultados indican que el VB-201 sufre un cambio, pero que Lauroglycol FCC evita este cambio. Los resultados son consistentes con un mecanismo en el que VB-201 absorbe la humedad y el Lauroglycol FCC excluye la humedad, limitando de este modo la absorción por VB-201.

Los resultados anteriores, junto con la interacción entre VB-201 y la gelatina descrita en el ejemplo 1, dan a entender que el agrietamiento asociado a VB-201 de las cápsulas de gelatina y los subsiguiente escapes, como se describe en el ejemplo 1, son debidos a las propiedades higroscópicas de VB-201.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Encapsulación de VB-201 en cápsulas de gelatina utilizando un vehículo sólido

Para proporcionar una cápsula de gelatina más estable que contenga VB-201, se incorporó VB-201 en un excipiente sólido que tiene un punto de fusión bajo, añadiendo VB-201 al excipiente fundido.

Se esperaba que la formulación sólida fuera ventajosa debido a que no son posibles escapes, el VB-201 está inmovilizado y, por lo tanto, se evita que interactúe con la pared de la cubierta de gelatina, y la absorción de agua por parte del VB-201 sería limitada.

Con el fin de facilitar el análisis por HPLC, se seleccionó el excipiente que tuviera poca absorción en UV y fuera soluble en agua. Se seleccionó además el excipiente que fuera aprobado por la FDA. En base a los criterios mencionados, se seleccionaron PEG6000 (polietilenglicol con un peso molecular de 6000 Dalton) y TPGS (succinato de tocoferol-polietilenglicol) como excipientes adecuados y se ensayaron para determinar qué excipiente proporciona la mejor estabilidad. El punto de fusión de TPGS es de aproximadamente 40 ºC, y el punto de fusión de PEG6000 es de aproximadamente 60 ºC.

Se prepararon mezclas binarias al 20 % (p/p) de VB-201 en TPGS y PEG6000, igualando la concentración de VB-201 en una unidad de dosis de 100 mg. El excipiente se fundió en un baño de aceite y se incorporó VB-201 molido a la mezcla con mezclado de alto cizallamiento. Ambas mezclas por examen visual parecieron formar una mezcla uniforme. Se almacenaron muestras de ambos excipientes (sin VB-201) y mezclas binarias en frascos de vidrio ámbar sellados a 40 ºC con 75 % de humedad relativa o a 5 ºC durante cuatro semanas. También se usaron aproximadamente 500 mg de la mezcla para llenar cápsulas de gelatina de tamaño 0 obtenidas de cualquiera de los dos fabricantes (Shionogi y Capsugel), y se sellaron las cápsulas y después se almacenaron en las condiciones mencionadas anteriormente.

Después de una semana, las cápsulas llenas con la formulación a base de TPGS no presentaron fisuras ni deformaciones, aunque se observaron escapes y casi todas las cápsulas fueron frágiles.

Sin embargo, las cápsulas llenas con la formulación a base de PEG6000 no presentaron escapes ni fragilidad, incluso después de 4 semanas, además de no presentar fisuras ni deformaciones. En base a este resultado, se seleccionó el PEG6000 como excipiente para ensayos posteriores.

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Encapsulación en máquina de VB-201 con un vehículo de PEG6000

Se prepararon cápsulas de gelatina de VB-201 que contenían 25 mg o 100 mg de VB-201 a gran escala (12.000-24.000) mediante encapsulación en máquina. Se fundió PEG6000 a 65 ºC en un mezclador Schweizer, y después se incorporó VB-201 como un polvo que se había producido a pequeña escala en un mezclador de paletas bajo nitrógeno. La mezcla se mezcló utilizando agitación con paletas y mezclado con alto cizallamiento a alta velocidad.

Se desgasificó la mezcla y se transfirió a la tolva calentada de una máquina de llenado a gran escala de Bosch, donde la formulación se encapsuló a una temperatura objetivo de 65 ºC. Las cápsulas se sellaron entones y se recubrieron con un recubrimiento entérico de Acryl-EZE®, como se describe en el ejemplo 1.

Se prepararon lotes adicionales de cápsulas con 5, 10 o 25 mg de VB-201 a una escala más pequeña (3400), utilizando procedimientos similares a los descritos anteriormente. El VB-201 se incorporó al PEG6000 fundido en un recipiente de acero inoxidable, se mezcló con una espátula y después se distribuyó utilizando un mezclador de alto cizallamiento a escala de laboratorio. Después se desgasificó la mezcla y se encapsuló como se ha descrito antes, pero las cápsulas no se sellaron ni se recubrieron.

Después de un mezclado de alto cizallamiento, las mezclas no parecían tener por examen visual ninguna inhomogeneidad, aunque se observó que tenían una consistencia de "pasta de papel tapiz". Además, el VB-201 se volvió pegajoso en la incorporación, y algunos grumos necesitaron ser dispersados con una espátula antes de que pudieran pasar a través del cabezal de alto cizallamiento.

El contenido de VB-201 se analizó para probar la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201, y los resultados se resumen en la tabla 2 que sigue.

Tabla 2

Contenido de VB-201 y uniformidad de las cápsulas con vehículo PEG6000				
Lote No.	Escala de producción	Contenido objetivo de VB-201	Contenido de VB-201 (% del objetivo)	Uniformidad de contenido de VB-201 (RSD = desviación estándar relativa)
103/029/2	24.000	25 mg	106,2	9/10 cápsulas dentro de ± 15 % de la media 1 cápsula 117,5 % de la media
103/029/3	12.000	100 mg	105,3	10/10 cápsulas dentro de ± 15 % de la media
103/032/2	24.000	25 mg	101,7	9/10 cápsulas dentro de ± 15 % de la media 10/10 dentro de ± 25 % de la media
103/032/3	13.000	100 mg	104,6	8/10 cápsulas dentro de ± 15 % de la media 1/10 cápsulas fuera de ± 25 % de la media
VC2434	3.400	5 mg	103,47	Intervalo: 80,33 % -119,79 % del objetivo RSD = 11,08 % Valor L1 del lote = 29,48
VC2436	3.400	10 mg	102,7	Intervalo: 92,70 % -108,79 % del objetivo RSD = 4,80 % Valor L1 del lote = 13,04
VC2438	3.400	25 mg	106,67	Intervalo: 99,00 % -146,91 % del objetivo RSD = 13,41 % Valor L1 del lote = 39,52

Como se muestra en la tabla 2, el contenido medio de VB-201 en todos los lotes estuvo cerca del 100 % objetivo. Sin embargo, la uniformidad de contenido en alguno de los lotes fue relativamente baja. Como las cápsulas tenían pesos uniformes, la uniformidad relativamente baja indicó que no existía homogeneidad en las mezclas.

Se planteó la hipótesis de que la inhomogeneidad estaba presente en las mezclas debido a los grumos viscosos que se formaron cuando se añadió VB-201 al PEG6000 fundido. Por lo tanto, se realizaron ensayos a escala de laboratorio en los que el VB-201 se molió con PEG6000 antes de ser añadido al PEG6000, para facilitar la incorporación del VB-201 al PEG6000.

Se combinó 1 parte de VB-201 molido con 1, 2 o 3 partes de PEG6000 molido a temperatura ambiente para formar una mezcla de polvo que fluye libremente. Estas mezclas aumentaron en gran medida la facilidad de incorporación de VB-201 al PEG6000 fundido y se seleccionó una relación 2:1 de PEG6000:VB-201 como la mejor solución para otros ensayos.

Se prepararon entonces lotes de cápsulas (3400 cápsulas) incorporando la mezcla de VB-201/PEG6000 al PEG6000 fundido en un recipiente de acero inoxidable, se mezcló con una espátula, y después se distribuyó utilizando un mezclador de alto cizallamiento a escala de laboratorio. Después se desgasificó y se encapsuló la mezcla como se ha descrito anteriormente. Las cápsulas no fueron recubiertas con un recubrimiento entérico.

La incorporación de VB-201 se mejoró considerablemente, sin formarse grumos viscosos después de la incorporación. No se observó falta de homogeneidad después del mezclado, y se utilizó la mezcla para llenar las cápsulas a 65 ºC sin ninguna dificultad.

El contenido de VB-201 se analizó para probar la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201, y los resultados se resumen en la tabla 3 que sigue.

Tabla 3

Contenido de VB-201 y uniformidad de las cápsulas preparadas a partir de VB-201 molido con PEG6000			
Lote No.	Contenido objetivo de VB-201	Contenido de VB-201 (% del objetivo)	Uniformidad de contenido de VB-201 (RSD = desviación estándar relativa)
VE2480	10 mg	93,75	Intervalo: 57,49 % -102,31 % del objetivo RSD = 15,06 % Valor L1 del lote = 38,63
VE2482	20 mg	97,93	Intervalo: 72,55 % -112,38 % del objetivo RSD = 8,95 % Valor L1 del lote = 18,11

Como se muestra en la tabla 3, el contenido medio de VB-201 en todos los lotes estaba cerca del 100 % del objetivo, pero la uniformidad de contenido fue deficiente.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

Encapsulación manual de VB-201 con un vehículo de PEG6000

Para mejorar la homogeneidad, se prepararon cápsulas que contenían 10 mg de VB-201 sin utilizar una máquina de llenado, en la que el material se puede separar, adherirse y/o filtrarse fuera de una mezcla.

Se preparó una mezcla a partir de un amasado que contenía 1 parte de VB-201 y 2 partes de PEG6000, utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 4. Se llenaron entonces cápsulas a mano a una temperatura de 65 ºC utilizando jeringas desechables de plástico con material tomado de la salida del cabezal de alto cizallamiento. Todas las cápsulas se llenaron individualmente al peso objetivo, con un contenido objetivo de VB-201 de 10 mg. El contenido de VB-201 se analizó para probar la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201. El contenido medio de VB-201 fue del 89,41 % del contenido objetivo (10 mg), y el intervalo del contenido de VB-201 fue del 56,21 % al 102,23 % del contenido objetivo. Por lo tanto, el contenido medio de VB-201 estaba considerablemente por debajo del objetivo y los resultados indican que la baja homogeneidad no es debida al llenado de la máquina *per se*.

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

Efecto de la temperatura sobre la solubilidad de VB-201 en PEG6000

Con el fin de mejorar aún más la uniformidad de las cápsulas de VB-201, se estudió el efecto de la temperatura sobre la solubilidad de VB-201 en PEG6000, para determinar si la disolución/precipitación contribuye a una pobre homogeneidad.

Nueve piezas de VB-201 no molido y apelmazado se sumergieron en PEG6000 fundido a 65 ºC y se agitaron lentamente utilizando un mezclador de paletas. Se mantuvo la mezcla durante aproximadamente dos horas a esta temperatura, se examinó visualmente para determinar el estado de disolución del VB-201, y después se tomaron tres muestras del PEG6000 líquido para análisis. Después se elevó la temperatura 10 ºC y se repitió el procedimiento. El procedimiento se repitió en etapas de 10 ºC hasta que la mezcla alcanzó una temperatura final de 105 ºC. El procedimiento completo duró 30 horas.

Después de 30 horas y a una temperatura de 105 ºC, el PEG6000 se había vuelto ligeramente amarillo (normal durante el calentamiento prolongado de PEG6000 al aire), sin embargo, no hubo una disolución visible significativa de VB-201 ni una reducción en el tamaño de las piezas de VB-201. Después de tomar las muestras analíticas finales, se retiraron las piezas VB-201 de la masa fundida, se secaron del PEG6000 y se pesaron. El peso registrado (32 gramos) indicó que no hubo ningún cambio significativo con respecto al peso inicial (25 gramos), teniendo en cuenta la adherencia de algo de PEG6000 al sólido VB-201.

Después de eliminar el sólido VB-201, el PEG6000 se dejó enfriar de 105 ºC a 65 ºC. No hubo ninguna precipitación de material desde la mezcla.

El análisis químico de las muestras de PEG6000 demostró que no había VB-201 detectable, lo que indica que la concentración de VB-201 era inferior a aproximadamente 0,5 mg/gramo.

Los resultados anteriores indican que el VB-201 tiene una solubilidad insignificante o nula en PEG6000 fundido, y que ningún mecanismo de disolución/precipitación es la causa de la homogeneidad variable que se observó.

Se observó después que a una temperatura de 28-30 ºC, el sólido VB-201, antes de su uso o extracción de las bolsas de contención, se transformó de un sólido frágil a un material gomoso, elástico y cohesivo.

Se observó además por un examen cuidadoso después de la encapsulación y separación de la mezcla restante, que las paredes de la tolva de la máquina de llenado y del mezclador Schweizer mostraban la formación de hoyuelos en la superficie. La apariencia de las paredes dio a entender que quedaban partículas en la pared, aunque no fue visible ninguna partícula discreta. Aunque la mezcla parece casi transparente, es posible que el índice de refracción de PEG6000 y VB-201 sea lo suficientemente similar como para que las partículas no sean visibles.

Además, se observó que el cabezal de alto cizallamiento tenía cercos de material alrededor de sus ranuras de salida, un fenómeno que usualmente no ocurre.

Las observaciones anteriores indican que el VB-201 se volvió blando y pegajoso cuando se añadió al PEG6000 fundido debido a la elevada temperatura (al menos 65 ºC) requerida del PEG6000 fundido, y a que el VB-201 era lo suficientemente blando como para ser extruido desde el cabezal de alto cizallamiento, en lugar de ser dispersado. La mezcla se comportó entonces de manera similar a dos líquidos inmiscibles. La mala homogeneidad de las mezclas podría haber sido causada por aglomeración, adhesión y/o separación del VB-201 en el PEG6000 fundido.

La observación de que el VB-201 se transforma desde un sólido frágil, tal como un polvo que fluye libremente, a un material gomoso, elástico y cohesivo a una temperatura de aproximadamente 28-30 ºC se confirmó por los resultados obtenidos de la calorimetría diferencial de barrido y el análisis mecánico dinámico.

Se realizó el barrido lento de la calorimetría diferencial de barrido para el VB-201 sólido como se describe en la sección Materiales y métodos.

Como se muestra en la figura 5, se produjo una transición endotérmica cuando se calentó el VB-201 a aproximadamente 25 ºC. Como se muestra adicionalmente en la presente memoria, se produjo una transición correspondiente durante el enfriamiento a una temperatura moderadamente más baja. La temperatura de transición más baja durante el enfriamiento sugiere un sobreenfriamiento del VB-201.

Para determinar si la transición observada es debida a la eliminación de un compuesto volátil, se realizó un análisis termogravimétrico como se describe en la sección Materiales y métodos.

Como se muestra en la figura 6, no se observó ninguna pérdida de peso significativa cuando se calentó VB-201 a aproximadamente 25 ºC.

Estos resultados indican que se produce una transición de fase de VB-201 cuando se calienta a aproximadamente 25 ºC, y que la transición observada no es debida a la eliminación de un compuesto volátil.

El análisis mecánico dinámico con bolsa para polvo (DMA) de VB-201 sólido se realizó como se describe en la sección Materiales y métodos.

Como se muestra en la figura 7, el módulo de almacenamiento de VB-201 disminuye gradualmente después de calentar por encima de 0 ºC. La disminución termina abruptamente a aproximadamente 30 ºC. Estos hallazgos indican que el VB-201 se ablanda gradualmente al calentar por encima de 0 ºC, a medida que el VB-201 comienza a experimentar una transición de fase, y que la transición de fase se completa a aproximadamente 30 ºC.

Como se muestra en la figura 8, el valor tan δ de VB-201 aumenta gradualmente al calentar por encima de 0 ºC, y después cae abruptamente a temperaturas por encima de aproximadamente 25 ºC. Como se muestra adicionalmente en la presente memoria, la temperatura a la que tan δ es máxima aumenta a medida que la frecuencia de oscilación se aumenta.

Los resultados anteriores son consistentes con una transición vítrea (Tg) de un material amorfo, que típicamente aparece como una disminución escalonada del módulo de almacenamiento cuando la muestra se calienta a través de Tg, y como un pico grande en tan δ. La dependencia de la frecuencia de la temperatura a la cual tan δ es máxima indica que la transición de fase no es una transición de cristalina a líquida, ya que tales transiciones son impulsadas termodinámicamente y, por lo tanto, no están asociadas con la dependencia de la frecuencia. Sin embargo, las transiciones vítreas son cinéticas y, por lo tanto, pueden depender de la frecuencia.

Los resultados de la calorimetría diferencial de barrido y del análisis mecánico dinámico anteriores indican que VB-201 sufre una transición de fase a aproximadamente 25 ºC, confirmando la observación visual de que VB-201 se transforma en un material gomoso, elástico, y cohesivo a temperaturas por encima de aproximadamente 25 ºC.

Ejemplo 7

Mezcla de VB-201 con aditivos y un vehículo de PEG6000

Para identificar un material que pudiera recubrir los gránulos de VB-201 y evitar que se peguen entre sí en una mezcla, el VB-201 molido se combinó a temperatura ambiente con varios aditivos antes de ser mezclado con PEG6000 fundido.

Se probaron las siguientes combinaciones: las combinaciones que no contienen talco son ejemplos de referencia

1) 2,5 gramos de VB-201 molido humedecido con 1 gramo de Lauroglycol FCC;

2) 2,5 gramos de VB-201 molido humedecido con 1 gramo de TWEEN 80;

3) 2,5 gramos de VB-201 molido junto con 5 gramos de PEG6000, humedecidos después con 1 gramo de Lauroglycol FCC;

4) 2,5 gramos de VB-201 molidos junto con 5 gramos de PEG6000, humedecidos después con 1 gramo de TWEEN 80;

5) 2,5 gramos de VB-201 molido junto con 0,3 gramos de estearato de magnesio;

6) 2,5 gramos de VB-201 molido junto con 0,3 gramos de estearato de magnesio y 5 gramos de PEG6000;

7) 1 parte de VB-201 molido junto con 3 partes de talco y 2 partes de PEG2000;

8) 1 parte de VB-201 molido junto con 3 partes de talco;

9) 1 parte de VB-201 molido junto con 2 partes de talco;

10) 1 parte de VB-201 molido junto con 1 parte de talco;

11) 1 parte de VB-201 molido junto con 0,5 partes de talco; y

12) 1 parte de VB-201 molido junto con 0,25 partes de talco.

La adición de Lauroglycol FCC o TWEEN 80 (con o sin PEG6000) dio como resultado un material pegajoso, mientras que la adición de estearato de magnesio o talco (con o sin PEG6000) dio como resultado un polvo fluido.

El material combinado se colocó después en un frasco de vidrio ámbar sellado y se puso en una cabina de estabilidad a 40 ºC. Después de 1 hora a 40 ºC, todas las combinaciones parecían pegajosas y/o fusionadas, excepto las combinaciones que incluían talco, que permanecieron fluidas incluso después de haber sido almacenadas durante varias horas (típicamente durante la noche) a 40 ºC, aunque la mezcla de 1 parte de VB-201/0,25 partes de talco se aglomeró después de 24 horas a 40 ºC.

Las mezclas que contenían Lauroglycol FCC, TWEEN 80 o estearato de magnesio se añadieron a 50 gramos de PEG6000 fundido a 65 ºC y se mezclaron con alto cizallamiento. Las muestras se mantuvieron a una temperatura de 65 ºC y se desgasificaron, y después se examinaron visualmente. En todas las muestras, el VB-201 formó una masa en la superficie y se presentaron grumos. Las muestras no fueron utilizadas después.

En una prueba similar, todos los polvos que contenían talco que eran fluidos a 40 ºC se incorporaron al PEG6000 fundido (a 65 ºC) utilizando una espátula. No se utilizó mezclado de alto cizallamiento, ya que los polvos se distribuyeron fácilmente en el PEG6000 y parecían formar una mezcla uniforme. Todas las mezclas se prepararon a una concentración que podría incorporar 20 mg de VB-201 en una masa total de 420 mg.

Al ser mantenido durante la noche a 65 ºC, el talco se depositó lentamente en una capa espesa sobre el fondo. El talco se redistribuyó fácilmente mediante una breve agitación.

No hubo signos de VB-201 sobre la superficie del PEG6000 después de reposo, ni se vieron gránulos de VB-201 sobre las paredes de los vasos, ni la mezcla tenía una apariencia de "pasta de papel tapiz" como se había visto en las mezclas previamente preparadas de VB-201/PEG6000 sin talco.

La combinación de VB-201/talco pareció sedimentarse lentamente hacia el fondo del PEG6000, aunque el VB-201 sin talco se eleva en condiciones idénticas. Esto indica que el talco que se adhiere al VB-201 aumenta la densidad media de la combinación VB-201/talco por encima de la densidad de PEG6000.

Las mezclas mencionadas anteriormente se utilizaron para llenar cápsulas a mano. Se analizó el contenido de las cápsulas preparadas utilizando el polvo con una relación 1:1 de VB-201/talco. El contenido medio de VB-201 en estas cápsulas fue el 100,39 % del objetivo (intervalo: 97,04-103,49 %), con una desviación estándar relativa de 2,38 %.

Estos resultados indican que el polvo de VB-201 mezclado con talco, en una relación de al menos 0,5:1 de talco a VB-201, facilita la preparación de cápsulas con la cantidad deseada de VB-201 y con alta uniformidad entre cápsulas.

Ejemplo 8

Uniformidad a lo largo del tiempo de las cápsulas de VB-201 preparadas con talco y PEG 6000

Se prepararon dos lotes a escala técnica de 5 kg de cápsulas de VB-201 utilizando la incorporación de talco descrita en el ejemplo 7.

Se incorporó el talco en una relación de 1:0,5 de VB-201 a talco moliendo VB-201 con talco. La mezcla molida se añadió a PEG6000 fundido a 70 ºC y se mezcló utilizando un mezclado de bajo cizallamiento seguido por 10 minutos de mezclado de alto cizallamiento a baja velocidad (50 en la lectura del mezclador) en un mezclador 201 Schweizer de temperatura controlada. Se desgasificó la mezcla y se encapsuló utilizando una máquina de llenado Bosch 1500L con mezclado de paletas (velocidad moderada) en las tolvas.

En el primer lote técnico, continuó el llenado durante 30 minutos y se tomaron muestras analíticas de las cápsulas al comienzo, al medio y al final de la serie. La velocidad de la máquina de llenado fue de 30.300 cápsulas por hora por tolva. Para cada muestra, se analizaron diez cápsulas para determinar el contenido de VB-201 y la uniformidad de llenado. Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación:

Tabla 4

Contenido de VB-201 y uniformidad de las cápsulas preparadas utilizando una relación 1:0,5 de VB-201 a talco en PEG6000 (primer lote)			
Muestra	Contenido de VB-201 (% del objetivo)	Desviación estándar relativa (%)	Intervalo (% del objetivo)
Comienzo de la serie	102,53	3,68	97,43-108,63
Medio de la serie	106,86	5,34	95,26-113,24
Final de la serie	86,89	14,17	67,43-101,38

Como se muestra en la tabla 4, el contenido y la uniformidad de las cápsulas en el lote fueron relativamente buenos para las cápsulas del comienzo y del medio de la serie, y tanto la uniformidad como la precisión del contenido de VB-201 se habían deteriorado significativamente al final de la serie

Estos resultados sugieren que el VB-201 se había separado y comenzado a hundirse en la tolva, añadiendo VB-201 adicional a la sección del medio y reduciendo el VB-201 de la capa superior de la tolva. La mezcla enriquecida en la sección del medio se usó para llenar las cápsulas del medio de la serie, que tenían un alto contenido de VB-201, y la mezcla reducida de la capa superior se usó para llenar las cápsulas del final de la serie, que tenían un bajo contenido de VB-201.

Para confirmar estos resultados, se preparó un segundo lote técnico con subdivisión de las cápsulas producidas en el lote en dos conjuntos de tres sublotes, dando seis sublotes en total. Además, se proporcionó agitación adicional para determinar si esto eliminaba o reducía la separación aparente de VB-201.

Para cada conjunto de tres sublotes, la tolva de la máquina de llenado se llenó con la mitad de la mezcla descrita antes en la presente memoria, y las cápsulas se llenaron con un sublote que contenía las cápsulas preparadas al comienzo, un sublote que contenía las cápsulas preparadas en el medio, y un sublote que contenía las cápsulas preparadas al final. La mezcla restante se retuvo, mientras se agitaba, en el mezclador Schweizer.

Una vez que se hubo preparado el primer conjunto de tres sublotes (sublotes numerados 1-3) utilizando casi toda la mezcla de la tolva, la mitad restante de la mezcla se transfirió desde el mezclador a la tolva y se usó para preparar un segundo conjunto de tres sublotes (sublotes numerados 4-6), utilizando el mismo procedimiento descrito aquí para el primer conjunto de tres sublotes.

Para ambos conjuntos, se aplicó un mezclado vigoroso con paletas (velocidad práctica máxima) a la tolva de la máquina. La velocidad de mezclado del segundo conjunto se redujo ligeramente, ya que la velocidad utilizada para el primer conjunto parecía ser tan vigorosa que impidió ligeramente el flujo de mezcla hacia la bomba de llenado (el peso tenía que ser aumentado continuamente a medida que se vaciaba la tolva).

Se llenaron todas las cápsulas del lote después de un período de 70 minutos. Sin embargo, una parte significativa de este período de tiempo fue debida a la transferencia de la segunda mitad de la mezcla a la tolva. La velocidad de la

máquina de llenado se redujo entonces ligeramente a 18.000 cápsulas por hora por tolva. Los restos finales que quedaron después de completarse el segundo conjunto de sublotes se recogieron y se denominaron sublote 7.

Para cada sublote, se analizaron diez cápsulas para determinar el contenido de VB-201 y la uniformidad de llenado. Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5

Contenido de VB-201 y uniformidad de las cápsulas preparadas usando una relación 1:0,5 de VB-201 a talco en PEG6000 (segundo lote)			
Muestra	Contenido de VB-201 (% del objetivo)	Desviación estándar relativa (%)	Intervalo (% del objetivo)
Sublote 1 (comienzo)	101,22	3,36	96,62-105,46
Sublote 2 (medio)	105,62	3,60	101,38-109,32
Sublote 3 (final)	95,62	12,96	73,99-107,60
Sublote 4 (comienzo)	109,25	9,85	102,12-137,49
Sublote 5 (medio)	104,12	1,43	102,69-107,93
Sublote 6 (final)	94,86	17,05	74,91-131,10
Sublote 7 (restos)	125,89	5,72	114,18-132,97

Como se muestra en la tabla 5, el segundo lote mostró una tendencia similar a la del primer lote.

Los dos primeros sublotes del primer conjunto (sublotes 1 y 2) presentaron un contenido de VB-201 próximo al objetivo, con una uniformidad relativamente buena, mientras que el último sublote (sublote 3) presentó una disminución de contenido de VB-201 con baja uniformidad de contenido.

Del mismo modo, el segundo conjunto de sublotes tenía un alto contenido de VB-201 y una uniformidad de contenido moderada en el primer sublote (sublote 4), un sublote del medio que presentaba un contenido de VB-201 cerca del objetivo, con excelente uniformidad, y un tercer sublote con un contenido reducido de VB-201 y baja uniformidad de contenido. Sin embargo, el segundo conjunto fue inferior al primer conjunto, ya que el sublote 4 presentó una precisión y uniformidad de contenido significativamente más pobres que el sublote 1 correspondiente, y el bajo contenido y la uniformidad del sublote 6 fueron más bajos que incluso los del correspondiente sublote 3.

Como se muestra adicionalmente en la tabla 5, los últimos restos (sublote 7) presentaron un contenido muy alto de VB-201.

Los resultados anteriores indican que la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201 disminuyeron en función del tiempo empleado por la mezcla en la tolva de la máquina (p. ej., los sublotes 3 y 6 fueron inferiores a los sublotes 1, 2, 4 y 5)

Los resultados anteriores indican además que la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201 disminuyeron en función del tiempo empleado por la mezcla en el mezclador (p. ej., el sublote 7 fue inferior a los sublotes 4-6, que fueron inferiores en su conjunto a los sublotes 1-3).

Por lo tanto, los resultados anteriores sugieren que la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201 disminuyen con el tiempo, independientemente de cómo se maneje la mezcla durante ese tiempo.

Ejemplo 9

Lotes uniformes a gran escala de cápsulas de VB-201 preparadas con talco y PEG 6000

Como los resultados presentados en el ejemplo 8 indican que la precisión y la uniformidad de contenido de VB-201 de las cápsulas disminuyen con el tiempo durante la preparación de las cápsulas, se ideó el siguiente procedimiento de encapsulación para cumplir con los estándares de la farmacopea. En resumen, se llenaron las cápsulas rápidamente con la mezcla que contiene talco descrita anteriormente, y cada lote de cápsulas se separó inicialmente en sublotes que se analizaron. Sólo se conservaron los sublotes satisfactorios, y después se reunieron para proporcionar un lote para liberación. Usando estos procedimientos, se prepararon cápsulas con 20 mg de VB-201 y 40 mg de VB-201.

El VB-201 se molió con un peso igual de talco utilizando un molino de cuchillas a escala de laboratorio. La mezcla molida se añadió a PEG6000 fundido a 70 ºC y se mezcló, se desgasificó y se encapsuló como se describe en el ejemplo 8.

Se usó una pequeña cantidad de mezcla (adecuada para unidades de dosis de 20 mg o 40 mg) para establecer el peso de llenado, se bombeó la máquina de llenado a sequedad, y después se transfirió toda la mezcla y se hizo funcionar la máquina a toda velocidad (30.600 por hora por bomba) sin parar hasta que todo el material estuvo encapsulado. Se recogió el producto en diez sublotes de aproximadamente 1000 cápsulas cada uno. El tiempo de llenado fue 21 y 23 minutos respectivamente para las unidades de dosis de 20 mg y 40 mg.

El tamaño del lote tanto para las unidades de dosis de 20 mg como de 40 mg fue diseñado a 11.400 cápsulas, con una cantidad de mezcla nominal de 5-5,5 kg.

Se tomaron diez muestras de cápsulas de cada sublote y se analizaron para determinar el contenido de VB-201 y la uniformidad de llenado.

Los criterios de ensayo acordados fueron que cada segundo sublote sería analizado hasta que fallara un sublote. Entonces sería analizado el sublote inmediatamente precedente al sublote que había fallado. Todos los sublotes aceptables hasta el primer sublote encontrado inaceptable se reunieron para producir el lote para el ensayo posterior de liberación. Los resultados de los análisis de sublotes se muestran en la tabla 6 a continuación. El valor L1 del lote fue 5,3 para las cápsulas de 20 mg y 3,7 para las cápsulas de 40 mg (el valor de aceptación era $L1 \leq 15$).

Tabla 6

Contenido de VB-201 y uniformidad de las cápsulas en los sublotes de un lote para unidades de dosis objetivo de 20 mg y 40 mg de VB-201					
Unidad de dosis	Sublote	Contenido de VB-201 (% del objetivo)	Desviación estándar relativa (%)	Intervalo (% del objetivo)	Aceptado o Rechazado
20 mg	1				Aceptado
	2	100,32	2,4	95,97-104,26	Aceptado
	3				Aceptado
	4	101,74	3,2	94,23-106,20	Aceptado
	5				Aceptado
	6	100,64	2,3	96,6-103,7	Aceptado
	7				Aceptado
	8	99,49	1,8	97,2-102,6	Aceptado
	9	92,81	7,3	81,1-101,3	Rechazado
	10	113,2	12,7	77,2-129,1	Rechazado
	1-8 combinados	100,72	2,18	97,2-105,1	Aceptado
	1				Aceptado
	2	98,41	1,6	95,59-100,23	Aceptado
	3				Aceptado
	4	99,43	1,0	98,12-101,05	Aceptado
	5				Aceptado
	6	100,38	1,0	98,98-102,05	Aceptado
	7				Aceptado
	8	99,30	1,4	96,6-101,8	Aceptado
	9	99,91	2,1	96,7-102,4	Aceptado
	10	104,74	10,2	76,5-111,2	Rechazado
	1-9 combinados	98,53	1,57	95,2-101,5	Aceptado

Como se muestra en la tabla 6, los lotes preparados como se ha descrito anteriormente produjeron un producto satisfactorio, y se obtuvieron los lotes técnicos que dieron como resultado la disponibilidad de 7746 cápsulas con 20 mg de VB-201 y 8732 cápsulas con 40 mg de VB-201 después de todos los rechazos, desechos y muestreo de control de calidad.

Este procedimiento se repitió con un rendimiento similar utilizando una operación de dos bombas, para obtener así un tamaño de lote dos veces mayor con una calidad de producto similar.

Ejemplo 10

Encapsulación de VB-201 con PEG 6000, talco y un agente tixotrópico

Como se describe en el ejemplo 8, la calidad de una mezcla de VB-201/PEG6000 para la encapsulación disminuye con el tiempo, posiblemente debido a la separación de VB-201. Se añadió un agente tixotrópico a la mezcla para mejorar la homogeneidad de la mezcla aumentando la viscosidad y, por lo tanto, ralentizando los procesos de separación. Se usó sílice de pirólisis como agente tixotrópico.

Se prepararon cápsulas que contenían 20 mg, 40 mg u 80 mg de VB-201 a partir de una mezcla que contenía cantidades iguales de VB-201 y talco en una mezcla de PEG6000 fundido con 2,5 % de sílice de pirólisis Aerosil® 200 ("Aerosil 200").

El PEG6000 se calentó en un mezclador Schweizer a 70 ± 2 ºC. Se añadió sílice de pirólisis al PEG6000 fundido y se incorporó mediante mezclado de alto cizallamiento. Después se desgasificó la mezcla. El VB-201 y el talco se molieron en una relación 1:1 (en peso) hasta que se obtuvo una mezcla de polvo uniforme. La mezcla en polvo se transfirió rápidamente al mezclador y se agitó a fondo con una espátula para humedecer y dispersar el polvo. Después se agitó la mezcla utilizando un mezclador de paletas, hasta que todo el material parecía distribuido uniformemente, y después con un mezclador de alto cizallamiento, hasta que la mezcla parecía homogénea. Entonces se desgasificó la mezcla.

Se transfirió entonces la mezcla a una tolva de una máquina de llenado Bosch 1500L para encapsulación. Durante la encapsulación, se mantuvo la mezcla a una temperatura constante de 70 ± 2 ºC. Se llenaron cápsulas de tamaño 0 de Capsugel con la mezcla. Cada cápsula contenía 10 mg de sílice de pirólisis, 390 mg de PEG6000, la cantidad indicada de VB-201 (20, 40 u 80 mg) y una cantidad igual de talco. Se prepararon de este modo las siguientes composiciones que contenían los ingredientes indicados:

Formulación 1: 20 mg de VB-201; 20 mg de talco; 10 mg de Aerosil 200; 390 mg de PEG6000.

Formulación 2: 40 mg de VB-201; 40 mg de talco; 10 mg de Aerosil 200; 390 mg de PEG6000.

Formulación 3: 80 mg de VB-201; 80 mg de talco; 10 mg de Aerosil 200; 390 mg de PEG6000.

Se analizó uno de cada dos sublotes. Para cada sublote ensayado, se tomaron 6 cápsulas para análisis.

Los resultados del análisis de las cápsulas de 40 mg de VB-201 se muestran en la tabla 7 a continuación. La encapsulación duró aproximadamente 6 horas.

Tabla 7

Contenido de VB-201 (% del objetivo) y desviación estándar relativa (RSD) en cápsulas preparadas con talco y un agente tixotrópico							
Sección	1	3	5	7	9	11	13
1	98,59	99,66	98,49	102,69	96,03	103,93	102,39
2	103,61	101,03	103,03	97,56	97,30	104,34	100,21
3	101,14	99,03	97,24	98,65	95,10	101,56	102,71
4	95,16	98,14	98,98	103,14	100,10	98,65	100,28
5	98,61	100,93	98,56	98,19	99,05	101,21	105,99
6	99,31	99,09	99,40	96,19	100,16	98,86	99,13
Contenido medio de VB-201	99,40	99,65	99,28	99,40	97,96	101,43	101,79
RSD	2,8 %	1,1 %	2,0 %	2,9 %	2,2 %	2,4 %	2,4 %
Contenido medio global de VB-201 = 99,84			RSD global = 2,5 %				

Como se muestra en la tabla 7, el contenido medio de VB-201 era muy próximo a la cantidad objetivo (99,84 % del objetivo), con alta uniformidad (RSD = 2,5 %). Como se muestra además en dicha tabla, hubo poco cambio en la uniformidad en el transcurso de las 6 horas del procedimiento de fabricación.

Estos resultados indican que el agente tixotrópico fue eficaz para estabilizar la mezcla durante la realización de la encapsulación y para aumentar la uniformidad de las cápsulas obtenidas.

Ejemplo 11

Encapsulación de VB-201 con poloxámero 188, talco y un agente tixotrópico

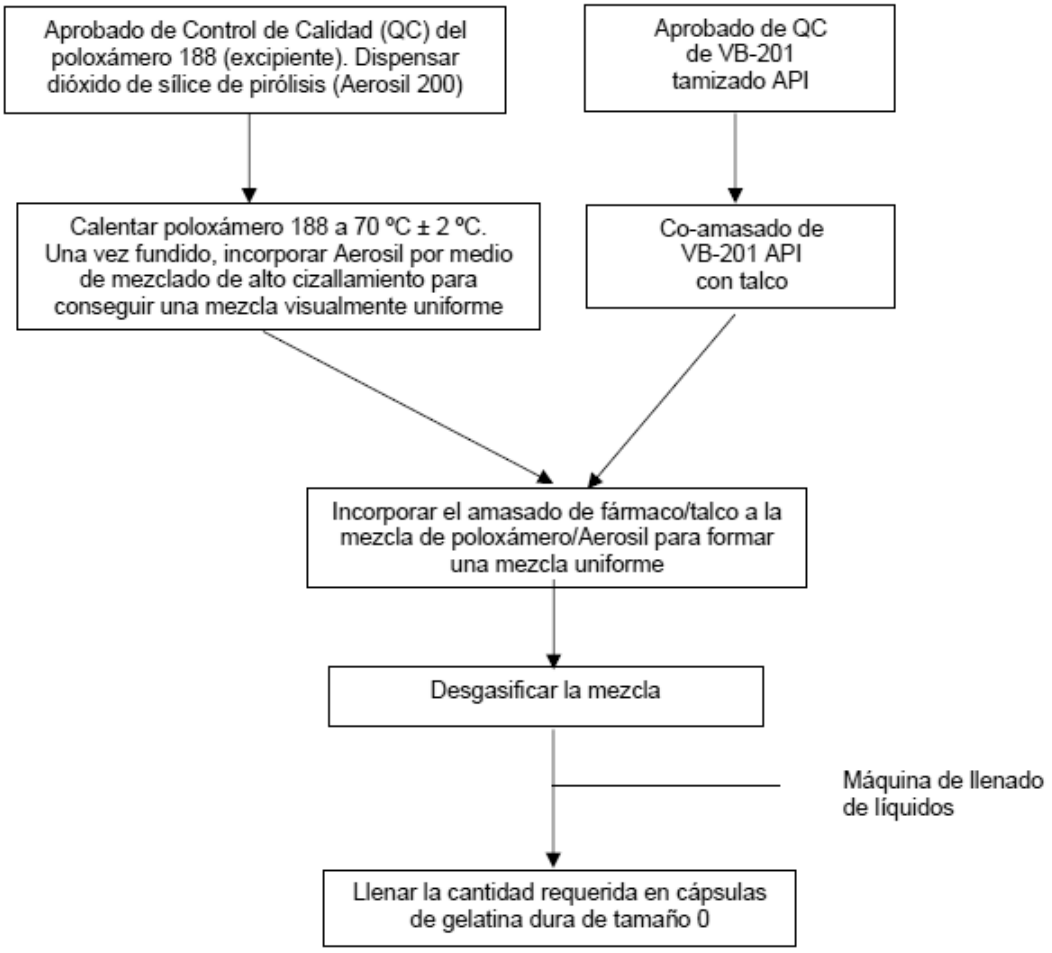
Las impurezas de peróxido en el PEG pueden causar potencialmente reticulación de la gelatina, lo que puede llevar al deterioro del funcionamiento de disolución del producto terminado. Por lo tanto, se investigó el uso de poloxámeros como vehículos alternativos del PEG.

El VB-201 se encapsuló utilizando un vehículo termoablandable, talco como agente antiadherente, y sílice de pirólisis Aerosil® como agente tixotrópico, como se describe en el ejemplo 10, excepto que se usó poloxámero 188 (Lutrol® F 68) en lugar de PEG6000 como el vehículo termoablandable.

Se prepararon cápsulas que contenían 20 mg, 40 mg u 80 mg de VB-201 a partir de una mezcla que contenía cantidades iguales de VB-201 y talco en una mezcla de poloxámero 188 fundido con 3 % de sílice de pirólisis Aerosil® 200.

La sílice de pirólisis se mezcló con el poloxámero 188 fundido. Se molieron VB-201 y talco en una relación 1:1 (en peso) hasta que se obtuvo una mezcla de polvo uniforme. Se encapsuló entonces la mezcla de manera que cada cápsula contenía 12 mg de sílice de pirólisis, 388 mg de poloxámero 188, la cantidad indicada de VB-201 y una cantidad igual de talco.

A continuación se muestra un diagrama de flujo ejemplar para el procedimiento de fabricación de productos farmacéuticos de VB-201:



De este modo se prepararon las siguientes formulaciones:

Formulación 4: 40 mg de VB-201 con 40 mg de talco, 12 mg de Aerosil 200 y 388 mg de poloxámero 188.

Formulación 5: 20 mg de VB-201 con 20 mg de talco, 12 mg de Aerosil 200 y 388 mg de poloxámero 188.

Formulación 6: 80 mg de VB-201 con 80 mg de talco, 12 mg de Aerosil 200 y 388 mg de poloxámero 188.

Cada una de las composiciones anteriores se añadió a una cápsula de gelatina blanca de tamaño 0.

Se determinó la uniformidad de 10 cápsulas que contenían 40 mg de VB-201 según el Capítulo 2.9.40 de la Farmacopea Europea.

Las 10 cápsulas individuales contenían 105,3 %, 102,8 %, 103,1 %, 106,5 %, 102,1 %, 107,9 %, 102,2 %, 103,0 %, 106,1 % y 102,0 %, de la cantidad objetivo de VB-201. La media del contenido de VB-201 fue 104,08 % de la cantidad objetivo (RSD = 2,05 %; valor L1 = 7,71).

Estos resultados indican una alta uniformidad de las cápsulas preparadas.

Ejemplo 12

Encapsulación de VB-201 con poloxámero 188, talco y un agente tixotrópico

Se encapsuló el VB-201 utilizando poloxámero 188 como vehículo termoablandable, talco como agente antiadherente y sílice de pirólisis Aerosil® como agente tixotrópico, como se describe en el ejemplo 11, excepto que se usaron cantidades reducidas de talco y Aerosil 200. Se prepararon cápsulas que contenían 40 mg, 60 mg u 80 mg de VB-201 a partir de una mezcla que contenía talco y VB-201 en una relación en peso de talco: VB-201 de aproximadamente 1:4 en una mezcla de poloxámero 188 fundido con aproximadamente 1 %. de sílice de pirólisis Aerosil® 200.

Se prepararon así las siguientes formulaciones:

Formulación 7: 40 mg de VB-201 con 10 mg de talco, 4 mg de Aerosil 200 y 396 mg de poloxámero 188.

Formulación 8: 60 mg de VB-201 con 15 mg de talco, 4 mg de Aerosil 200 y 396 mg de poloxámero 188.

Formulación 9: 80 mg de VB-201 con 20 mg de talco, 4 mg de Aerosil 200 y 396 mg de poloxámero 188.

Cada una de las composiciones anteriores se añadieron a una cápsula de gelatina blanca de tamaño 0.

Ejemplo 13

Encapsulación de VB-201 con PEG 6000 y talco (sin un agente tixotrópico)

Como se ha descrito en el ejemplo 10, se formuló VB-201 con PEG6000 como el vehículo termoablandable con la diferencia de que no se añadió un agente tixotrópico. La siguiente formulación que contiene 40 mg de VB-201 se preparó a partir de una mezcla que contenía cantidades iguales de VB-201 y talco en una mezcla de PEG6000 fundido:

Formulación 10: 40 mg de VB-201; 40 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

La composición anterior se añadió a una cápsula de gelatina blanca de tamaño 0.

De manera similar, se pueden preparar las siguientes formulaciones:

Formulación 11: 20 mg de VB-201; 20 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

Formulación 12: 60 mg de VB-201; 60 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

Formulación 13: 80 mg de VB-201; 80 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

Las composiciones anteriores se pueden añadir a una cápsula de gelatina blanca de tamaño 0.

Ejemplo 14

Encapsulación de fosfolípidos oxidados con poloxámero 188, talco y un agente tixotrópico

Se pueden formular otros compuestos relacionados estructuralmente con VB-201 como se describe en la presente memoria para VB-201. Los compuestos ejemplares que se pueden formular según la presente divulgación están descritos en la publicación de solicitud de patente internacional WO2010/052718, cuya descripción se incorpora a esta memoria como referencia en su totalidad. Por ejemplo, se pueden encapsular los siguientes compuestos utilizando los procedimientos y formulaciones descritos en los ejemplos 10-13 reemplazando VB-201 con uno o más de estos compuestos. Por ejemplo, cada uno de los análogos que siguen puede ser encapsulado utilizando poloxámero 188 como vehículo termoablandable, talco como agente antiadherente y sílice de pirólisis Aerosil® como agente tixotrópico, p. ej., como se describe en los ejemplos 11 y 12:

1-hexadecil-2-(4'-metilcarboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina;

1-hexadecil-2-(4'-metilcarboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-208);

1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-202);

1-hexadecil-2-(3'-carboxipropil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-206);

1-hexadecil-2-(3'-carboxipropil)-glicero-3-fosfocolina (VB-205);

1-hexadecil-2-(6'-carboxihexanil)-glicero-3-fosfocolina (VB-203);

1-dodecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-209);

ácido 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina-N-glutárico (VB-210);

1-(15′-carboxipentadecil)-2-(4′-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-213);

1-(15′-carboxipentadecil)-2-(4′-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-214);

1-octadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-215);

1-octadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-216);

1-hexadecil-2-(2'-carboxietil)-glicero-3-fosfocolina (VB-217);

1-S-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (1-S-VB-201);

1-S-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (1-S-VB-202);

1-(cis-9-hexadecenil)-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina;

1-octil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-207);

1-octil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina;

1-eicosanil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-219);

1-eicosanil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-220);

1-(2′-octil)dodecil-2-(4′-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-221);

1-(2′-octil)dodecil-2-(4′-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-222); y

1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoserina (VB-223).

Ejemplo 15

Datos farmacocinéticos (PK) de VB-201 de las formulaciones 10 y 4

Se realizaron estudios farmacocinéticos utilizando dos formulaciones diferentes de VB-201 (formulación 10 del ejemplo 13 y formulación 4 del ejemplo 11). Se administraron dosis orales únicas de 40 mg de VB-201 a 26 sujetos humanos para cada formulación, y se midieron las concentraciones plasmáticas de VB-201 durante un período de 144 horas después de la administración a cada sujeto.

Como se muestra en la figura 9, las concentraciones plasmáticas medias de VB-201, después de la administración de la formulación 10 y de la formulación 4 a sujetos humanos alcanzaron su punto máximo en tiempos similares (mediana T_{max}: 6-6,5 h) y a concentraciones similares (C_{max} media: 1,290-1,298 ng/mL). En la fase de postabsorción/posdistribución, las concentraciones plasmáticas de VB-201 disminuyeron de una manera monoexponencial similar (no se muestra explícitamente en la figura 9). Las semividas medias terminales ($t_{1/2}$) después de la administración de ambas formulaciones fueron de aproximadamente 37 horas. Las concentraciones plasmáticas de VB-201 estuvieron por encima del límite de cuantificación del ensayo durante al menos 96 horas en todos los sujetos.

En general, la farmacocinética plasmática resultante de la administración de cualquiera de las formulaciones fue notablemente similar en magnitud y en variabilidad entre sujetos del parámetro calculado. La biodisponibilidad relativa Fr (relación AUC∞ de la formulación 4 a la formulación 10) y la relación C_{max} de la formulación 4 con respecto a la formulación 10 fueron 103 % y 102 %, respectivamente, y ambas de estas relaciones de parámetros PK presentaron variabilidades similares entre sujetos (esto es, 16-20 %). Los resultados de las evaluaciones estadísticas de bioequivalencia para dosis orales únicas de 40 mg de VB-201, cuando se administran como formulación 10 y formulación 4 se muestran en la tabla 8 a continuación:

Tabla 8

Resumen de los intervalos de confianza (CI) del 90 % para la relación de la media geométrica de los parámetros C_{max} y AUC de VB-201						
Parámetro	Formulación 10 (N = 26)			Formulación 4 (N = 26)		
	Media	SD	CV %	Media	SD	CV %
C_{max}, ng/mL	1289,74	232,25	18,01	1298,08	230,97	17,79
T_{max}[a], h	6,00	(5,00-10,00)	NA	6,50	(5,00-9,00)	NA
AUC_T, ng·h/mL	53200	12500	23,5	55000	13900	25,3
AUC_∞, ng·h/mL	57500	12000	20,8	58900	14500	24,6
CL/F, L/h	0,725	0,154	21,3	0,725	0,205	28,3
λ_z, l/h	0,0185	0,00246	13,3	0,0186	0,00303	16,2
$t_{1/2}$[b], h	37,4	4,98	13,3	37,2	6,07	16,3
Rsq	0,997	0,00267	0,268	0,997	0,00515	0,517
Fr, %	NA	NA	NA	103	16,6	16,2
C_{max} Ratio, %	NA	NA	NA	102	20,6	20,1
[a] Expresado como mediana e intervalo. [b]Expresado como media armónica y desviación pseudo estándar basada en la varianza *jackknife*. NA = No aplicable.						

La tabla 9 presenta los resultados de las evaluaciones estadísticas de bioequivalencia entre la formulación 4 y la formulación 10 después de dosis únicas de 40 mg de VB-201 por vía oral. Para C_{max}, AUC_T y AUC_∞, los límites de confianza del 90 % para las relaciones de la media geométrica estaban dentro del intervalo de bioequivalencia aceptable de 80 % a 125 %, lo que indica que la formulación 4 es bioequivalente a la formulación 10. La potencia estadística de cada uno de estos tres análisis separados fue superior al 99 %.

Tabla 9

Resumen de los intervalos de confianza (CI) del 90 % para la relación de la media geométrica (GMR) de los parámetros C_{max} y AUC de VB-201							
Parámetro	Formulación	Media geométrica por mínimos cuadrados	GMR[(a)]	CI del 90 % para GMR		Valor p [(b)]	Potencia [(c)]
				Inferior	Superior		
C_{max}, ng/mL	10	1270,56					
	4	1275,14	100,36	94,01	107,14	0,926	> 99,9
AUC_T,	10	51700					
	4	53000	102,58	96,87	108,62	0,454	> 99,9
AUC_∞,	10	56300					
	4	56900	101,01	95,66	106,66	0,754	> 99,9
(a) Relación de la media geométrica de la Formulación 4 (ensayo) y Formulación 10 (referencia); expresada como un porcentaje. (b) valor p para analizar la diferencia en el parámetro transformado en log natural entre la Formulación B (ensayo) y la Formulación A (referencia), (c) Expresado como un porcentaje,							

También se realizaron pruebas estadísticas para las diferencias entre las formulaciones 10 y 4 para T_{max} (utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon) y para la constante de velocidad terminal (λ_z, utilizando el test t pareado). No hubo diferencias estadísticas relacionadas con la formulación en ninguno de estos parámetros PK como se muestra en la tabla 10 a continuación.

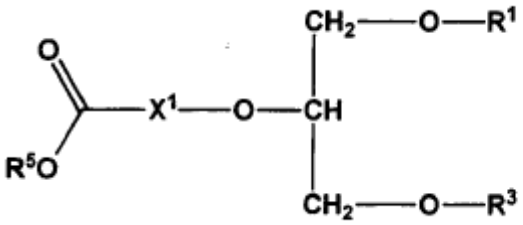
Tabla 10

Comparación estadística de la constante de velocidad terminal (λ_z) de VB-201 y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima observada (T_{max})					
Parámetro	N	Formulación	Media aritmética (λ_z) o Mediana (T_{max})	SD (λz) o intervalo (T_{max})	valor p[a]
λ_z 1/h	26	10	0,0185	0,00246	
	26	4	0,0186	0,00303	0,835
T_{max}, h	26	10	6,00	5,00-10,00	
	26	4	6,50	5,00-9,00	0,747
[a] Inferencia estadística entre tratamientos.					
Nota: λ_z se evaluó estadísticamente mediante un test t pareado y T_{max} se evaluó estadísticamente mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon con significancia establecida a ≤ 0,05 para ambos.					

Aunque la invención se ha descrito junto con realizaciones específicas de la misma; es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un fosfolípido oxidado que tiene una estructura según la fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es alquilo C_{14}-C_{20} lineal o ramificado;

R^3 se selecciona de fosforiletanolamina, fosforilcolina, ácido fosforiletanolamina-N-glutárico y fosforilserina;

R^5 es un miembro seleccionado de H, una carga negativa y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; y

X^1 es alquileno C_2-C_6,

un polietilenglicol o un poloxámero como vehículo termoablandable, y talco como agente antiadherente, en donde la relación en peso de dicho agente antiadherente a dicho fosfolípido oxidado es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo termoablandable tiene un punto de fusión de aproximadamente 40 ºC a aproximadamente 100 ºC.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo termoablandable es un poloxámero.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicho poloxámero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 7000 a aproximadamente 10000 Dalton.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicho poloxámero es poloxámero 188.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo termoablandable es un polietilenglicol.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 2000 a aproximadamente 8000 Dalton.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 6000 Dalton.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha relación en peso de dicho agente antiadherente a dicho fosfolípido oxidado es de aproximadamente 1:4.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un agente tixotrópico.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde dicho agente tixotrópico se selecciona del grupo que consiste en sílice de pirólisis, kieselguhr, gomas, derivados de celulosa, almidones, polímeros, emulsionantes y derivados de arcilla, atapulgita, mica, filosilicatos de magnesio sintéticos, silicatos en capas, esmectitas modificadas, hectorita y sepiolita.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicho agente tixotrópico es una sílice de pirólisis.

13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la concentración de dicho agente tixotrópico, en relación con el peso combinado de dicho vehículo termoablandable y dicho agente tixotrópico, es de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso.

14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el fosfolípido oxidado es 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201).

15. Un procedimiento para producir la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo el procedimiento calentar dicho vehículo termoablandable a una temperatura por encima del punto de fusión de dicho vehículo termoablandable, moler dicho fosfolípido oxidado con el agente antiadherente, antes de poner en contacto dicho fosfolípido oxidado con dicho vehículo termoablandable, y poner en contacto el fosfolípido oxidado

y el agente antiadherente con el vehículo termoablandable, para obtener de este modo dicha composición farmacéutica.

16. Una cápsula llena de líquido que comprende la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo dicha cápsula llena de líquido una matriz sólida o semisólida, comprendiendo dicha matriz el vehículo termoablandable y el agente antiadherente.

17. La cápsula de la reivindicación 16, que comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg de VB-201.

18. Una cápsula llena de líquido que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición farmacéutica:

el vehículo termoablandable;

VB-201 de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg;

el agente antiadherente en una relación en peso de aproximadamente 1:5 a 5:1 (agente antiadherente: VB-201); y

un agente tixotrópico a una concentración con respecto al peso combinado de dicho vehículo termoablandable y dicho agente tixotrópico de aproximadamente 0,25 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso.

19. La cápsula llena de líquido de la reivindicación 16, que comprende:

40 mg de VB-201;

40 mg de talco;

12 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

388 mg de poloxámero 188.

20. La cápsula llena de líquido de la reivindicación 16, que comprende:

40 mg de VB-201;

10 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de poloxámero 188.

21. La cápsula llena de líquido de la reivindicación 16, que comprende:

80 mg de VB-201;

80 mg de talco;

12 mg de sílice de pirólisis; y

388 mg de poloxámero 188.

22. La cápsula llena de líquido de la reivindicación 16, que comprende:

80 mg de VB-201;

20 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis; y

396 mg de poloxámero 188.

23. La cápsula llena de líquido de la reivindicación 16, que comprende:

60 mg de VB-201;

15 mg de talco;

4 mg de dióxido de silicio de pirólisis con una superficie específica de 200 m^2/g; y

396 mg de poloxámero 188.

24. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o la cápsula llena de líquido de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

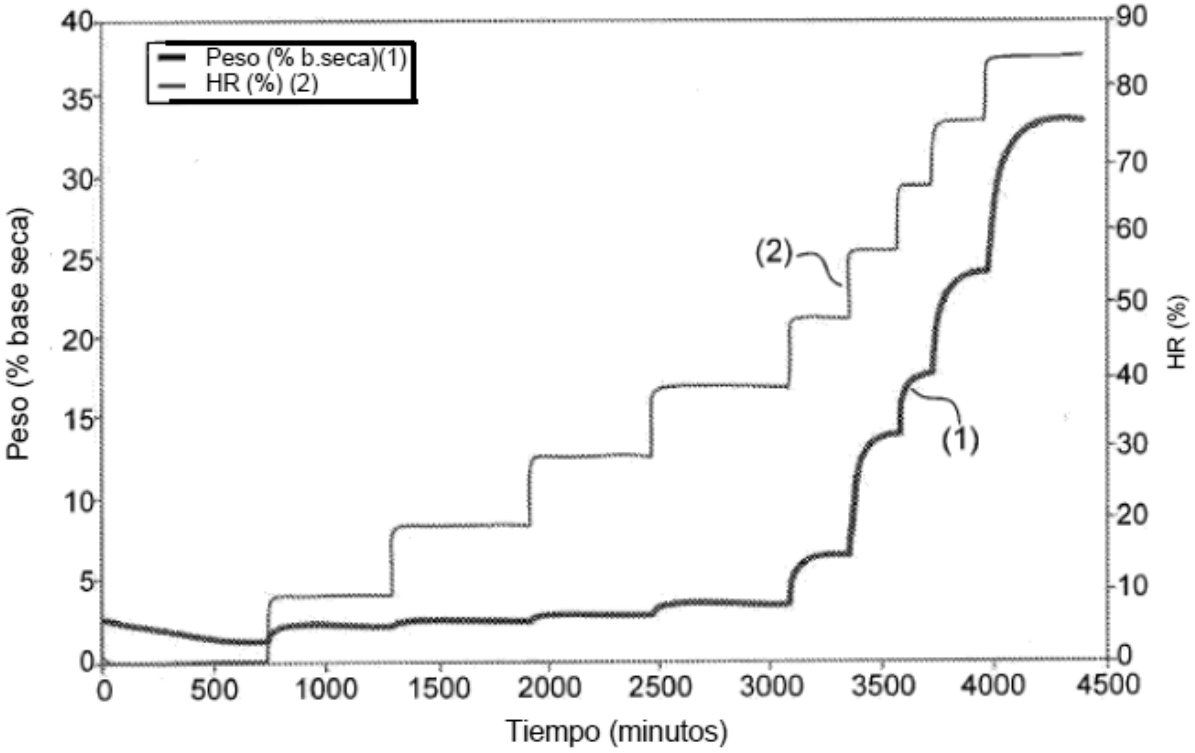

Peso (% b.seca)(1)
HR (%) (2)
Peso (% base seca)
HR (%)
Tiempo (minutos)
(1)
(2)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500

FIG. 1A

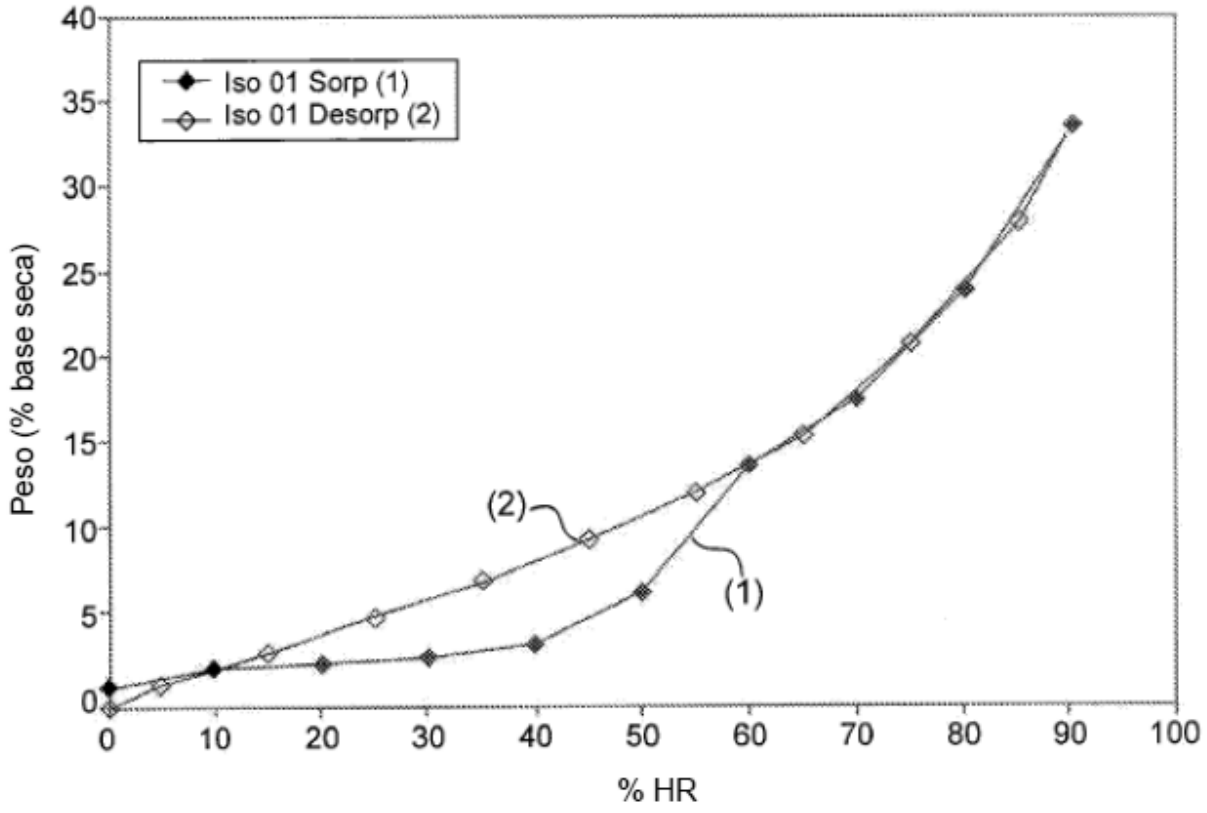

Iso 01 Sorp (1)
Iso 01 Desorp (2)
Peso (% base seca)
% HR
(1)
(2)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

FIG. 1B

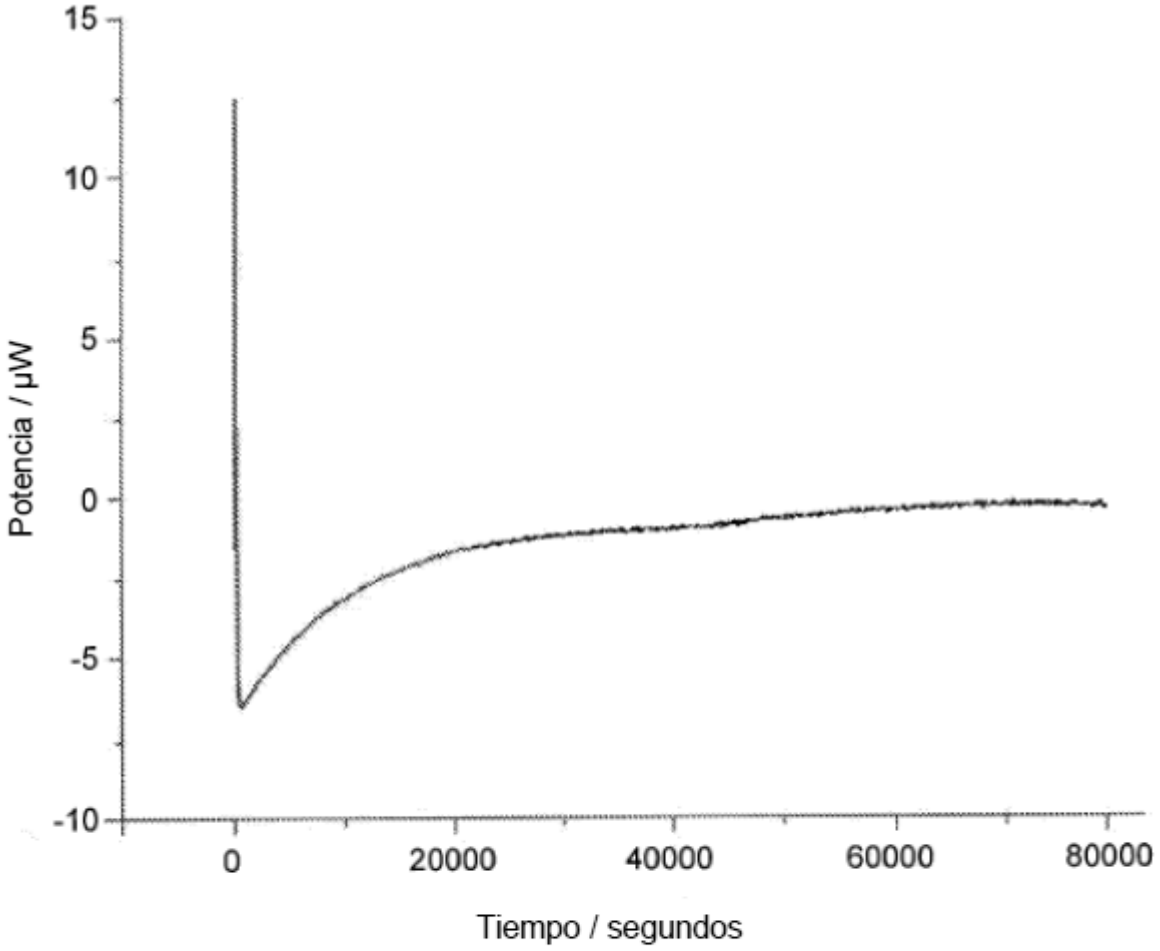

15
10
5
0
-5
-10
Potencia / µW
0
20000
40000
60000
80000
Tiempo / segundos

FIG. 2

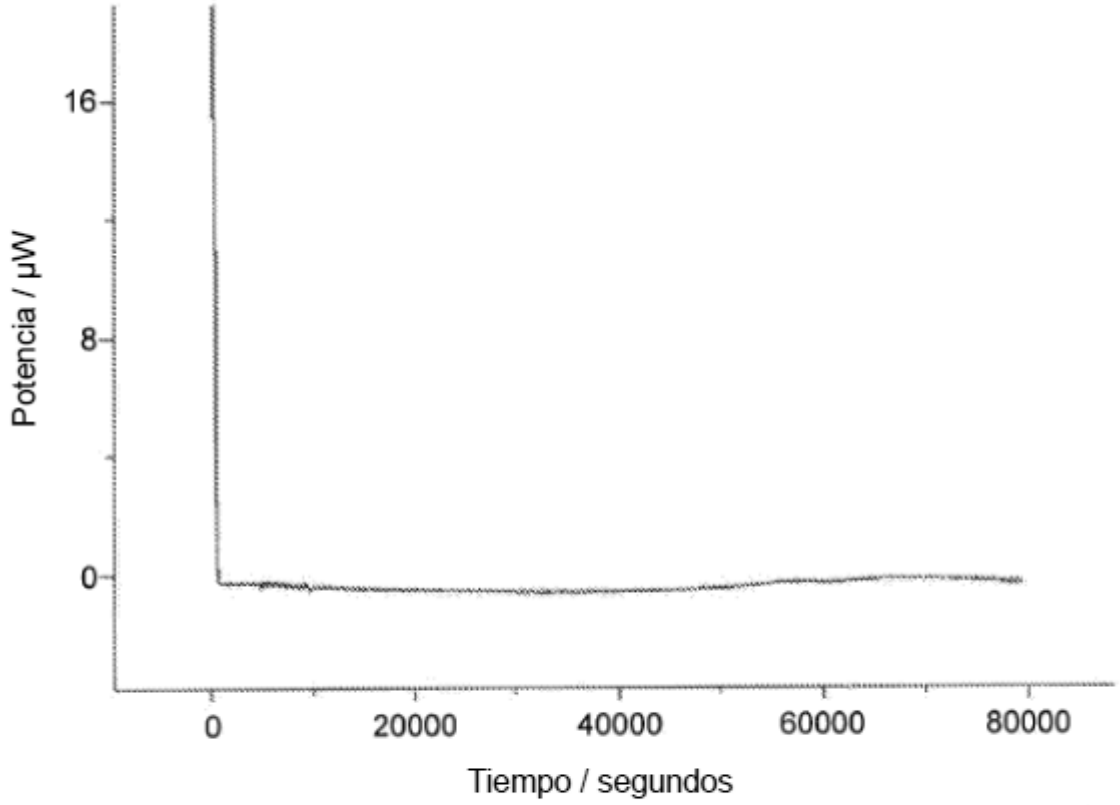


FIG. 3

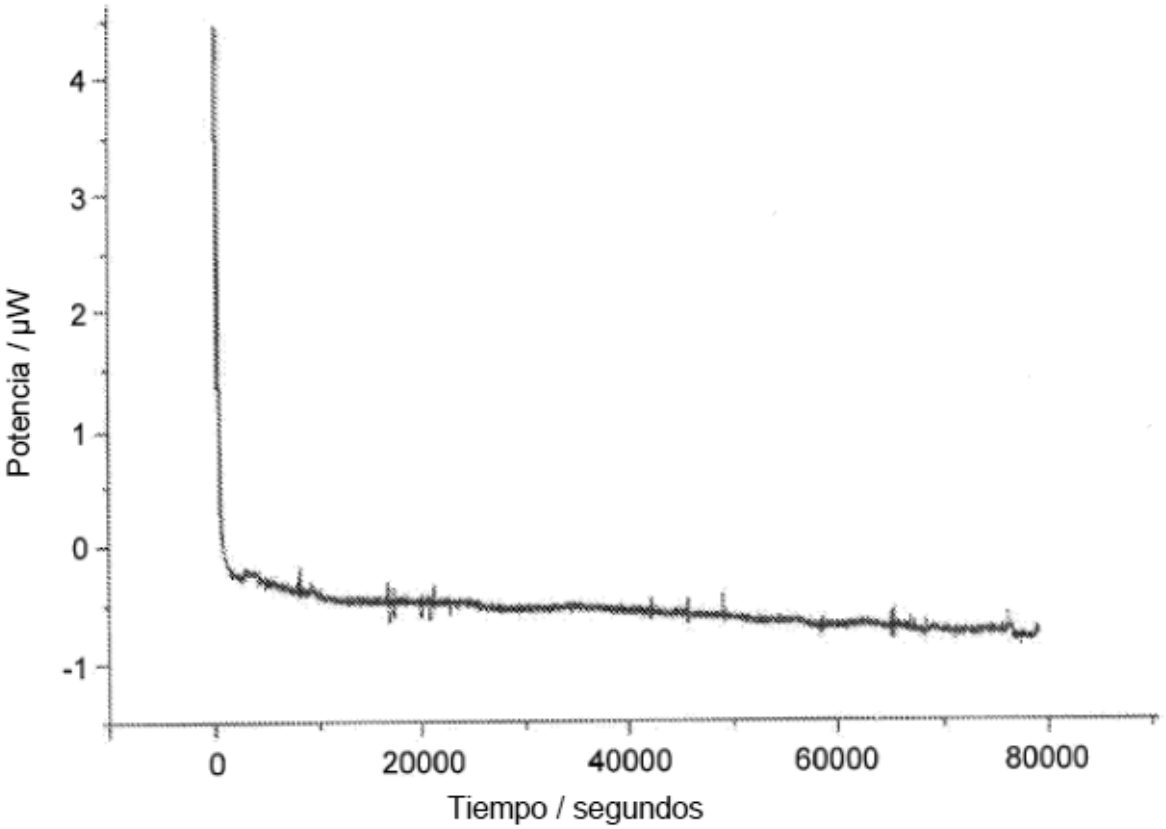

Potencia / µW
4
3
2
1
0
-1
0
20000
40000
60000
80000
Tiempo / segundos

FIG. 4

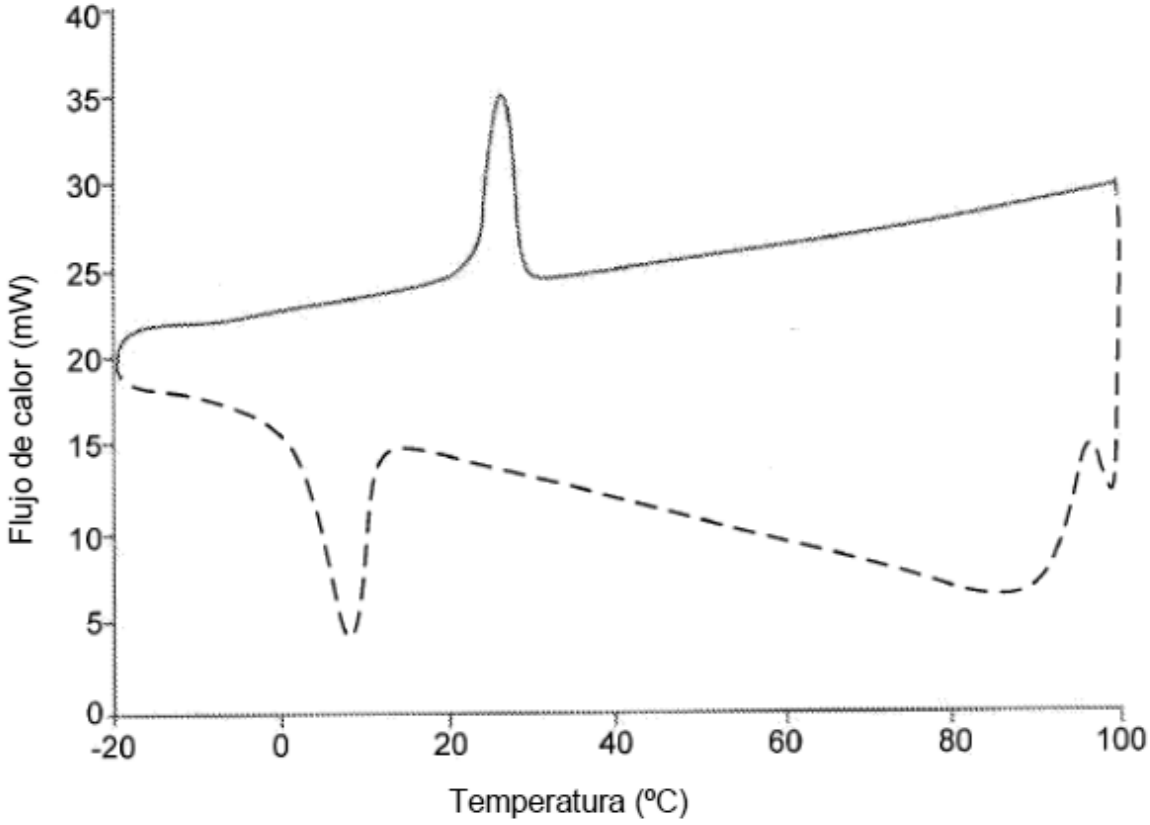

40
35
30
25
20
15
10
5
0
Flujo de calor (mW)
-20
0
20
40
60
80
100
Temperatura (ºC)

FIG. 5

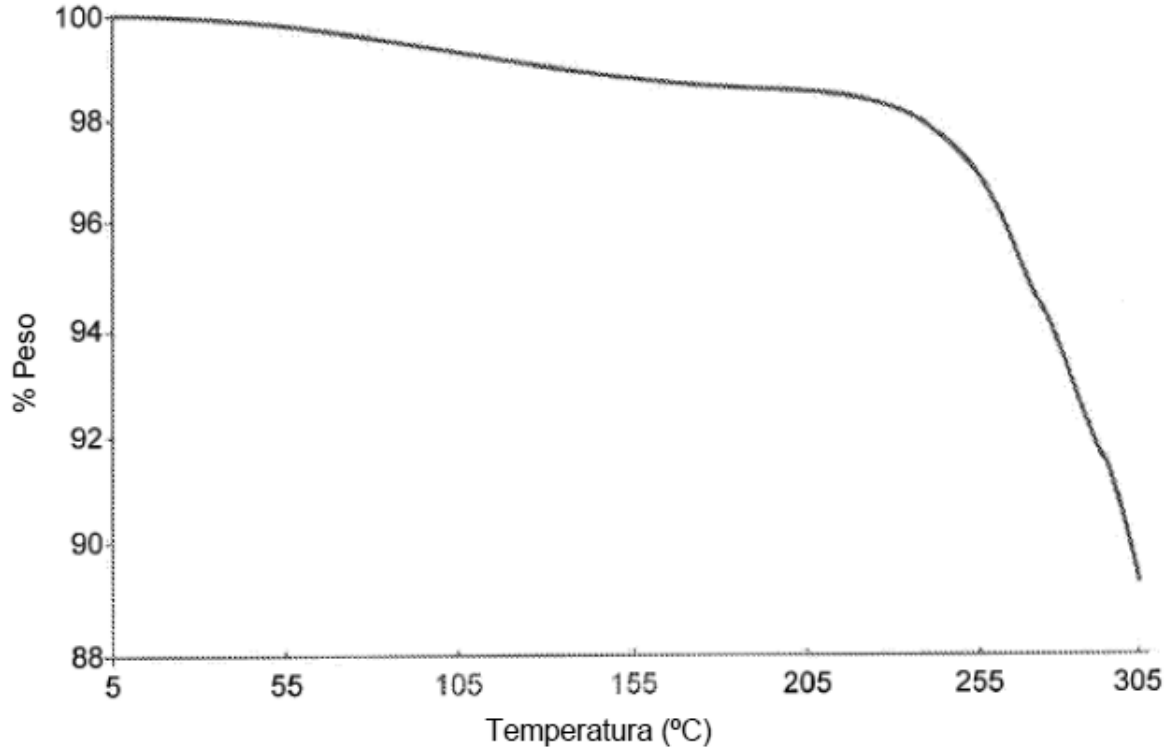

100
98
96
94
92
90
88
% Peso
5
55
105
155
205
255
305
Temperatura (ºC)

FIG. 6

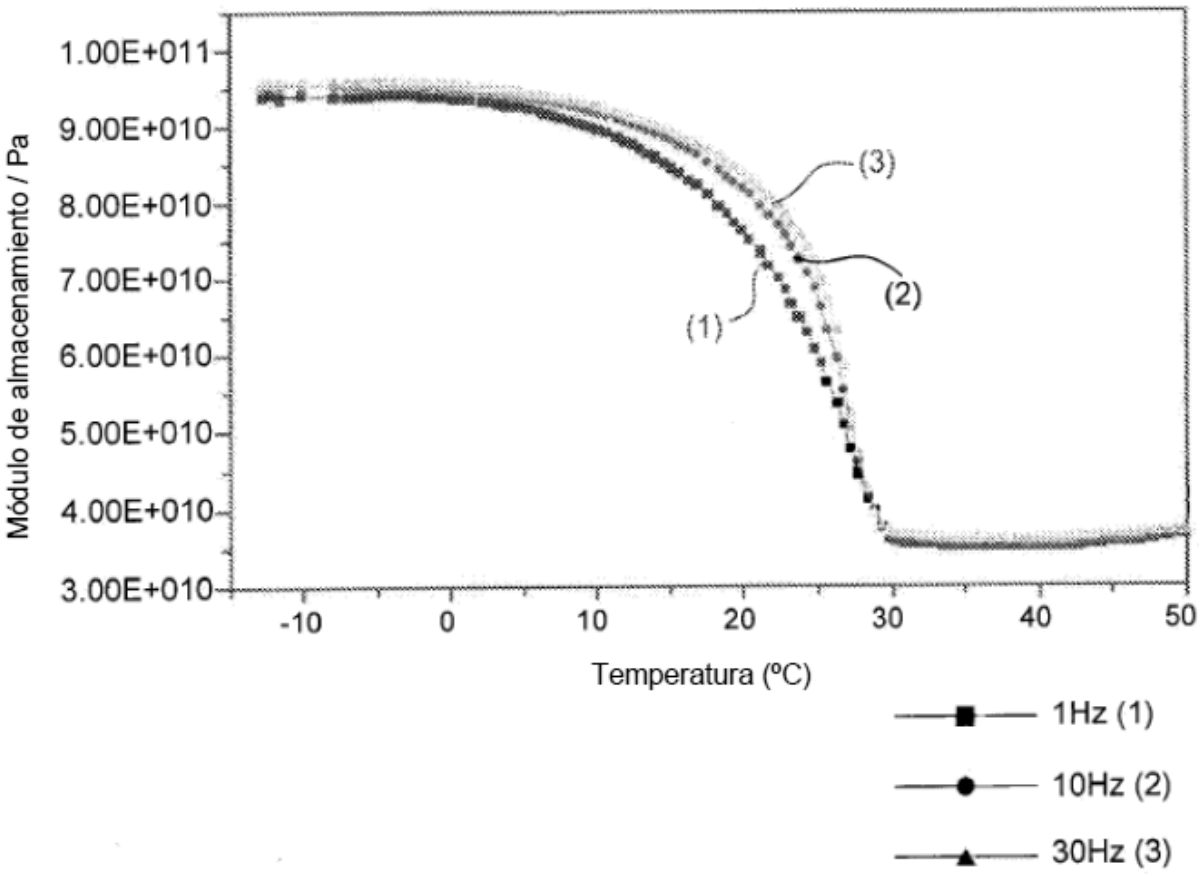

1.00E+011
9.00E+010
8.00E+010
7.00E+010
6.00E+010
5.00E+010
4.00E+010
3.00E+010
Módulo de almacenamiento / Pa
-10
0
10
20
30
40
50
Temperatura (ºC)
(1)
(2)
(3)
1Hz (1)
10Hz (2)
30Hz (3)

FIG. 7

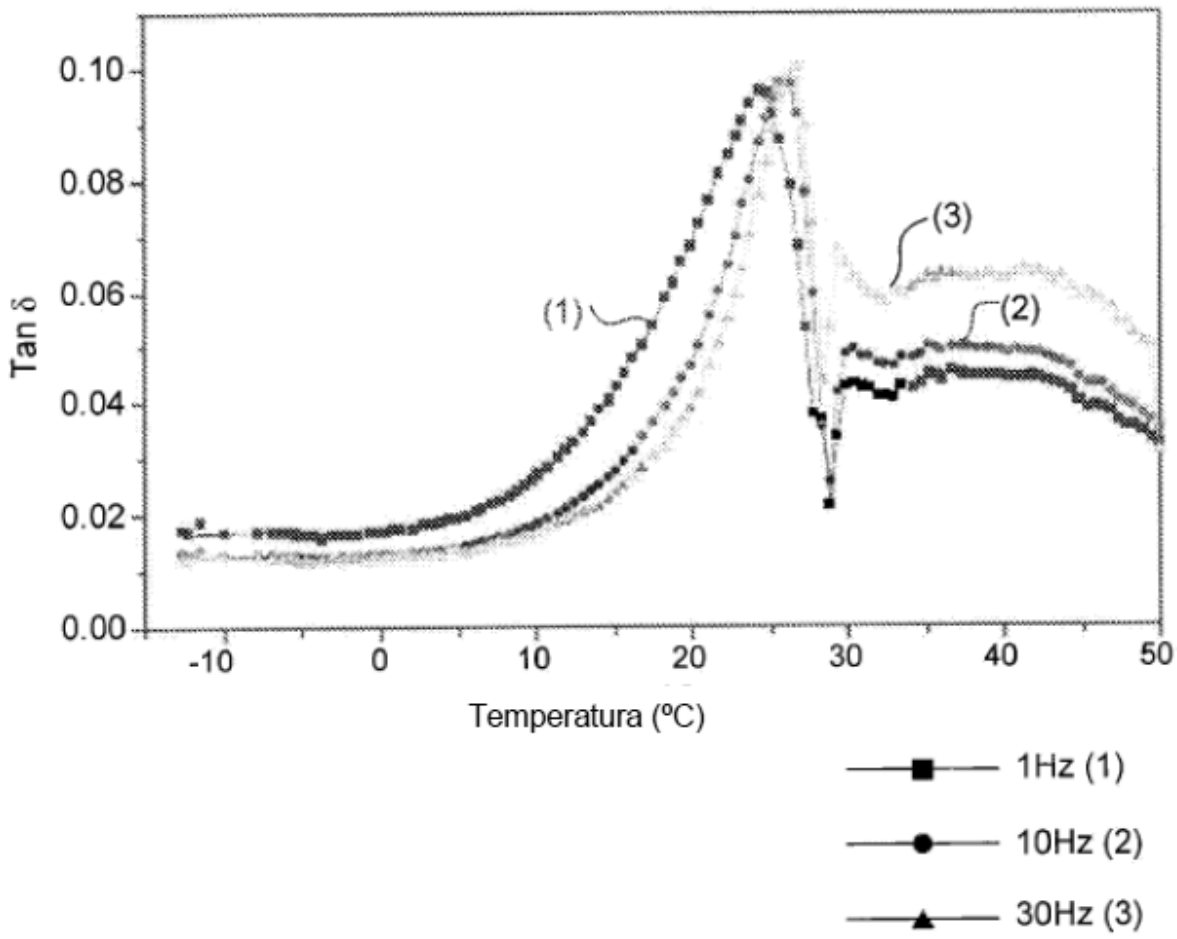

0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
Tan δ
-10
0
10
20
30
40
50
Temperatura (ºC)
(1)
(2)
(3)
1Hz (1)
10Hz (2)
30Hz (3)

FIG. 8

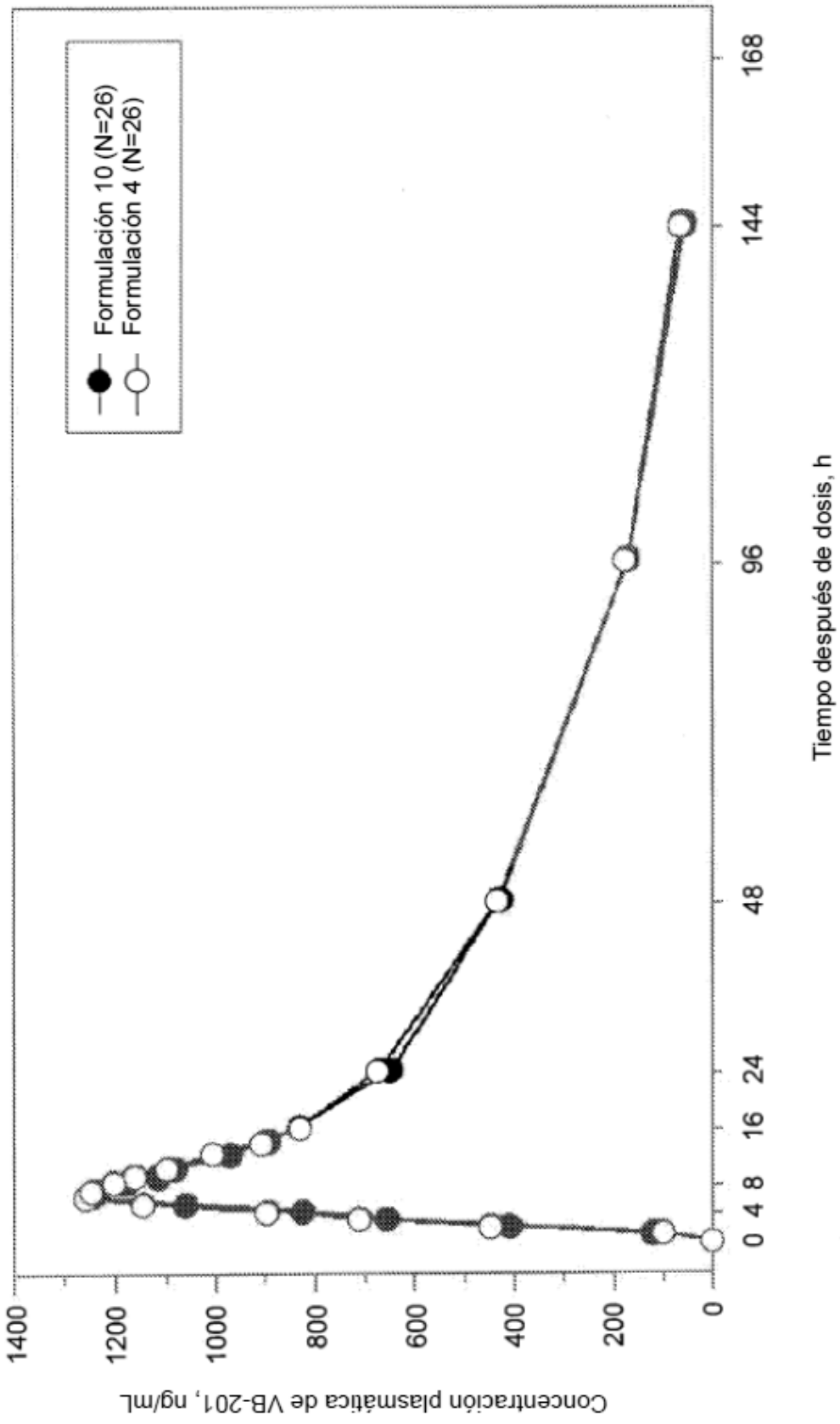

Formulación 10 (N=26)
Formulación 4 (N=26)
Concentración plasmática de VB-201, ng/mL
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
0 4 8 16 24 48 96 144 168
Tiempo después de dosis, h

FIG. 9