



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 306 278**

⑤1 Int. Cl.:  
**A61K 9/52** (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **05824194 .4**

⑧6 Fecha de presentación : **17.11.2005**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1817013**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

⑤4 Título: **Perla entérica recubierta que comprende ixabepilona.**

③0 Prioridad: **18.11.2004 US 628970 P**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2008**

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

⑦3 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**  
**Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

⑦2 Inventor/es: **Ullah, Ismat y**  
**Wiley, Gary, James**

⑦4 Agente: **Carpintero López, Mario**

**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

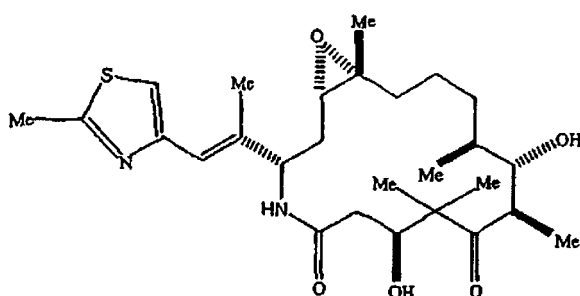
Perla entérica recubierta que comprende ixabepilona.

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a una perla entérica recubierta que comprende ixabepilona. Se proporciona un procedimiento para preparar la perla entérica recubierta. También, se proporciona un procedimiento para tratar cáncer u otras enfermedades proliferativas usando la perla entérica recubierta.

10 **Antecedentes de la invención**

La ixabepilona es un compuesto macrocíclico que tiene la estructura:



25

La ixabepilona ejerce efectos de estabilización de microtúbulos similares a TAXOL® y, por lo tanto, presenta actividad citotóxica contra células que proliferan rápidamente, tal como ocurre en el cáncer y en otras enfermedades celulares hiperproliferativas. (Véase Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 35, N° 13/14, 1996 y D.M. Bollag, Exp. Opin. Invest. Fármacos, 6(7): 867-873, 1997).

30

Antes de que la ixabepilona pueda usarse para tratar enfermedades en pacientes, sin embargo, debe formularse en composiciones farmacéuticas que puedan administrarse al paciente; por ejemplo, en una forma de dosificación adecuada para administración oral, a través de la mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en embolada, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica. Las formulaciones para administración oral se prefieren particularmente ya que son más prácticas y fáciles de administrar que otras formulaciones. También, la vía de administración oral evita el dolor e incomodidad de la administración parenteral. Los pacientes prefieren la administración oral y esto da como resultado una mayor conformidad del paciente con los programas de dosificación.

40

La administración oral implica el paso de la ixabepilona a través del estómago, donde se expone a fluidos gástricos de bajo pH, y después el paso hacia el intestino delgado, donde la ixabepilona se absorbe en el torrente circulatorio. El tiempo de tránsito a través del estómago es de aproximadamente dos horas. El pH del estómago es de aproximadamente 1 a 3. El intestino delgado, que incluye el duodeno, yeyuno y el íleon, tiene valores de pH para estas regiones de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,2. Sin embargo, la ixabepilona es inestable en ácido con una estabilidad máxima en solución acuosa en el intervalo de pH entre 7 y 8,5. De esta manera, la ixabepilona es susceptible de degradación, descomposición, o desactivación en solución acuosa, particularmente en soluciones ácidas, tales como las encontradas en el estómago. En la administración oral, la biodisponibilidad de la ixabepilona depende de minimizar la pérdida de ixabepilona en las condiciones ácidas encontradas durante el paso a través del estómago.

50

El documento US 2003/0220378 describe la administración oral y parenteral de epotilonas. Los compuestos se administran en forma líquida con un tampón de neutralización de ácido.

La Patente de Estados Unidos N° 6.576.651 describe un procedimiento para administración oral de ixabepilona. El procedimiento comprende administrar por vía oral ixabepilona, y administrar por vía oral uno o más tampones de neutralización de ácido farmacéuticamente aceptables. El tampón de neutralización de ácido puede administrarse antes de, simultáneamente, o después de la administración de ixabepilona. El procedimiento descrito permite el suministro de ixabepilona a un mamífero mientras que reduce o evita la degradación, descomposición, o desactivación de la ixabepilona por el sistema gastrointestinal, particularmente por el fluido gástrico en el estómago. Sin embargo, elevar el pH del estómago puede provocar malestar de estómago e indigestión. Además, los pacientes oncológicos a menudo necesitan tomar otras medicinas, para algunas de las cuales las condiciones alcalinas del estómago pueden no ser deseables. Se desea una forma de dosificación oral y un procedimiento para la administración oral de ixabepilona que no requiera la neutralización del ácido del estómago.

60

Un procedimiento para proteger la ixabepilona del contacto con los contenidos gástricos es revestir las partículas de ixabepilona con un recubrimiento entérico. La ixabepilona se prepara típicamente como un polvo fino y antes de la aplicación de un recubrimiento entérico, es necesario granular las partículas finas de ixabepilona para preparar

65

partículas más grandes que contienen el fármaco. Sin embargo, la ixabepilona es un fármaco potente, y cualquier procedimiento en seco que implique ixabepilona, incluyendo un procedimiento de granulación en seco, requeriría una manipulación especial durante la fabricación de la forma de dosificación. Por ejemplo, puede requerirse una instalación de contención y un equipo de fabricación con controles tecnológicos especiales para reducir o remediar el polvo formado durante las operaciones de procesamiento en seco. Dicha instalación y equipo supondría una planificación significativa y una gran inversión de capital. Se desea una forma de dosificación que puede prepararse por un procedimiento que minimice la manipulación de ixabepilona en seco.

Un procedimiento en húmedo para preparar una perla entérica recubierta de ixabepilona reduciría o eliminaría el espolvoreo de ixabepilona en seco. Sin embargo, la ixabepilona es susceptible de degradación, descomposición, o desactivación en presencia de agua y/o calor. Se desea un procedimiento en húmedo, en particular un procedimiento acuoso, para preparar una perla entérica recubierta que comprende ixabepilona.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una perla entérica recubierta, en el que el procedimiento reduce o elimina el espolvoreo del polvo de ixabepilona. Además, se proporciona una perla entérica recubierta, que es adecuada para administración oral de ixabepilona sin requerir la coadministración de un tampón de neutralización de ácido.

## Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una perla entérica recubierta que comprende: una partícula recubierta que comprende una partícula base y una capa de ingrediente activo dispuesta sobre la partícula base, en la que la capa de ingrediente activo comprende ixabepilona, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más aglutinantes; y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta.

Se proporciona también un procedimiento para preparar la perla entérica recubierta, una cápsula que comprende las perlas entéricas recubiertas, y un procedimiento para tratar cáncer u otras enfermedades proliferativas que comprende administrar por vía oral la perla entérica recubierta a un paciente en necesidad del mismo.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

Lo siguiente son definiciones de diversos términos usados en este documento para describir la presente invención.

El término "ixabepilona" abarca ixabepilona o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco de la misma a lo largo de toda esta descripción.

Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente libre de humedad" se refiere a una composición que comprende menos del 4% en peso de agua, preferiblemente menos del 3% en peso de agua, y más preferiblemente, menos del 2% en peso de agua, basado en el peso de la composición. Los ejemplos de intervalos adecuados para "sustancialmente libre de humedad" incluyen del cero a menos del 4% en peso, preferiblemente de cero a aproximadamente menos del 3% en peso, y más preferiblemente del cero a menos del 2% en peso, basado en el peso de la composición.

La preparación, formulación, y uso de ixabepilona se describe en la Patente de Estados Unidos 6.365.749 B1; Patente de Estados Unidos 6.518.421 B1; Patente de Estados Unidos 6.576.651 B1; Patente de Estados Unidos N° 6,605.599 B1; Patente de Estados Unidos 6.686.380 B1; Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 20030073677 A1; Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 20040024032 A1; y Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004026254 A1.

La presente invención se refiere a una perla entérica recubierta que comprende ixabepilona, que es adecuada para administración oral a un paciente. La perla entérica recubierta comprende una partícula recubierta, que comprende una capa de ingrediente activo dispuesta sobre una partícula base; y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta. La capa de ingrediente activo comprende ixabepilona y al menos un aglutinante. El recubrimiento entérico es capaz de proteger la ixabepilona, que es susceptible de degradación, descomposición, o desactivación durante la exposición a condiciones ácidas, de los fluidos gástricos de bajo pH típicamente encontrados durante el paso a través del estómago hacia el intestino. El recubrimiento entérico es capaz de minimizar o prevenir la exposición de la capa de ingrediente activo al ácido del estómago. Esto evita que la ixabepilona se libere en el estómago o que el ácido del estómago penetre a través de la capa de ingrediente activo. Tras el paso de la perla entérica recubierta al intestino delgado, el recubrimiento entérico se disuelve parcial o completamente en las condiciones de mayor pH encontradas en el intestino, conduciendo a la liberación de ixabepilona, y su paso hacia el torrente circulatorio del paciente.

La perla entérica recubierta comprende una partícula recubierta encapsulada por un recubrimiento entérico. La partícula recubierta comprende una partícula base, que proporciona una partícula de siembra para la aplicación de la capa de ingrediente activo. La partícula base comprende un material farmacéuticamente aceptable que es capaz de soportar la capa de ingrediente activo. Generalmente, la partícula base comprende, por ejemplo, un material farmacéuticamente inerte, tal como, por ejemplo, azúcar, almidón, celulosa micro-cristalina, lactosa, o combinaciones de

los mismos. Opcionalmente, la partícula base puede comprender adicionalmente uno o más agentes activos. La forma de la partícula base es típicamente esférica o semiesférica, aunque se contemplan otras formas. Los diámetros medios para las partículas base están típicamente, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,1 milímetros a aproximadamente 5 milímetros. Los ejemplos de partículas base adecuadas incluyen esferas de azúcar NF Nu-Pareil™ (Chr. Hansen, Inc., WI) y esferas de celulosa microcristalina Celphere™ (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha Corp., Japón). Típicamente, la perla entérica recubierta comprende, por ejemplo, del 10 al 80% en peso de la partícula base, preferiblemente del 15 al 70% en peso de la partícula base, y más preferiblemente del 20 al 65% en peso de la partícula base, basado en el peso de la perla entérica recubierta. Preferiblemente, la partícula base está sustancialmente libre de humedad. Más preferiblemente, la partícula base comprende menos del 3% en peso de agua, basado en el peso de la partícula base.

La partícula recubierta comprende una capa de ingrediente activo dispuesta sobre la partícula base. La capa de ingrediente activo se aplica a la partícula base y puede formar una capa superficial sobre la superficie de la partícula base, absorberse en la partícula base, o una combinación de las mismas. La capa de ingrediente activo puede distribuirse completa o parcialmente sobre, en, y/o por debajo de la superficie de la partícula base. Se prefiere una capa de ingrediente activo que se disponga uniformemente sobre la superficie de la partícula base.

La capa de ingrediente activo comprende ixabepilona, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Además de ixabepilona, la capa de ingrediente activo puede comprender opcionalmente al menos un agente activo adicional, tal como un fármaco anticanceroso. En una realización, la capa de ingrediente activo puede comprender una mezcla de ixabepilona y una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de ixabepilona. Por ejemplo, la capa de ingrediente activo puede comprender una mezcla de ixabepilona y un clatrato de ixabepilona. Los niveles adecuados de ixabepilona incluyen, por ejemplo, los que están en el intervalo del 0,1% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,2% en peso al 5% en peso, y más preferiblemente del 0,5% en peso al 4% en peso, basado en el peso de la perla entérica recubierta.

La capa de ingrediente activo comprende también aglutinante. El aglutinante puede emplearse para mejorar la adhesión de la ixabepilona a la partícula base y/o proporcionar cohesión a la capa de ingrediente activo. Los materiales adecuados como aglutinantes incluyen, por ejemplo, almidón; gelatina; azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas, y lactosa; gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, metil celulosa, carboximetil celulosa, y polímeros y copolímeros de polivinilpirrolidona (PVP) tales como copolímeros de polivinilpirrolidona/acetato de polivinilo (PVP-PVA); celulosas tales como etil celulosa, hidroxipropil celulosa, o hidroxipropil metil celulosa; polietilenglicol; y ceras. Por ejemplo, los materiales disponibles en el mercado adecuado incluyen materiales de celulosa cristalina Avicel™ PH 101, Avicel™ RC 591, y Avicel™ CL611, (FMC Corp., PA). Puede usarse uno o más aglutinantes diferentes en la capa de ingrediente activo. Uno o más ingredientes opcionales que pueden incluirse en la capa de ingrediente activo son, por ejemplo; tampones, agentes anti-espumantes, y plastificantes. La perla entérica recubierta puede comprender, por ejemplo, del 2 al 80% en peso de la capa de ingrediente activo, preferiblemente del 10 al 70% en peso de la capa de ingrediente activo, y más preferiblemente del 20 al 60% en peso de la capa de ingrediente activo, basado en el peso de la perla entérica recubierta. Preferiblemente, la capa de ingrediente activo está sustancialmente libre de humedad.

La perla entérica recubierta tiene un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta. El recubrimiento entérico es insoluble o tiene baja solubilidad en las soluciones ácidas características de los fluidos gástricos encontrados en el estómago, tal como valores de pH menores de aproximadamente 3. A valores de pH mayores, tales como los encontrados en el intestino delgado, el recubrimiento entérico se disuelve para permitir la liberación de la ixabepilona. Los ejemplos de los valores de pH mayores encontrados en el intestino delgado incluyen valores de pH mayores de 4,5, preferiblemente valores de pH mayores de 5, y más preferiblemente valores de pH en el intervalo de 5 a 7,2.

Los materiales adecuados para formar el recubrimiento entérico, incluyen, por ejemplo, polímeros de recubrimiento entérico, tales como, por ejemplo, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato ftalato de celulosa, copolímeros de ácido acrílico, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, y copolímeros de ácido metacrílico. Un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico adecuado es la dispersión acuosa copolimérica Eudragit™ L-30-D 55, que comprende un copolímero aniónico derivado de ácido metacrílico y acrilato de etilo con una proporción de grupos carboxilo libres a grupos éster etílico de aproximadamente 1:1, y un peso molecular medio de aproximadamente 250.000, y se suministra en forma de dispersión acuosa que contiene el 30% en peso de sólidos. La dispersión acuosa copolimérica Eudragit™ L-30-D 55 la suministra Röhm-Pharma Co., Alemania.

La perla entérica recubierta puede comprender, por ejemplo, del 5 al 55% en peso del recubrimiento entérico, preferiblemente del 10 al 45% en peso del recubrimiento entérico, y más preferiblemente del 15 al 40% en peso del recubrimiento entérico, basado en el peso de la perla entérica recubierta. Preferiblemente, el recubrimiento entérico está sustancialmente libre de humedad.

El recubrimiento entérico comprende opcionalmente otros materiales, tales como plastificantes, colorantes, agentes anti-espumantes, y anti-adherentes.

La perla entérica recubierta comprende opcionalmente una o más capas de sub-recubrimiento que se sitúan entre la partícula base y la capa de ingrediente activo, o la capa de ingrediente activo y el recubrimiento entérico. Puede emplearse una capa de sub-recubrimiento para minimizar el contacto entre la ixabepilona contenida en la capa

de ingrediente activo y un recubrimiento entérico que comprende grupos ácidos, tales como copolímeros de ácido metacrílico. Por ejemplo, la perla entérica recubierta puede comprender del 0,1 al 10% en peso de la capa de sub-recubrimiento, preferiblemente del 0,5 al 5% en peso de la capa de sub-recubrimiento, y más preferiblemente del 2 al 4% en peso de una capa de sub-recubrimiento, basado en el peso de la perla entérica recubierta. Los materiales adecuados para formar la capa de sub-recubrimiento incluyen almidón; gelatina; azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas, y lactosa; gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, metil celulosa, carboximetil celulosa, y polímeros y copolímeros de polivinilpirrolidona (PVP) tales como copolímeros PVP-PVA; celulosas tales como etil celulosa, hidroxipropil celulosa, e hidroxipropil metil celulosa; polietilenglicol, y ceras. La capa de sub-recubrimiento puede comprender adicionalmente uno o más plastificantes, tales como polietilenglicol, propilenglicol, citrato de trietilo, triacitina, ftalato de dietilo, sebecato de tributilo, o combinaciones de los mismos.

En una realización, la perla entérica recubierta comprende una capa de sub-recubrimiento interpuesta entre la capa de ingrediente activo y el recubrimiento entérico. En esta realización, la perla entérica recubierta puede comprender del 0,1 al 10% en peso de la capa de sub-recubrimiento, preferiblemente del 0,5 al 5% en peso de la capa de sub-recubrimiento, y más preferiblemente del 2 al 4% en peso de una capa de sub-recubrimiento, basado en el peso de la perla entérica recubierta. Preferiblemente, la capa de sub-recubrimiento está sustancialmente libre de humedad.

La perla entérica recubierta comprende opcionalmente otros materiales tales como agentes aromatizantes, conservantes, o agentes colorantes según sea necesario o se desee.

En una realización no limitante, la perla entérica recubierta está sustancialmente libre de humedad. Preferiblemente, la perla entérica recubierta comprende menos del 4% en peso de agua, preferiblemente menos del 3% en peso de agua, y más preferiblemente, menos del 2% en peso de agua, basado en el peso de la perla entérica recubierta.

La perla entérica recubierta puede ponerse en contacto con un material hidrófobo tal como talco, estearato de magnesio, o sílice pirógena para formar una capa hidrófoba sobre la superficie de la perla entérica recubierta. La capa hidrófoba es útil para reducir la aglomeración de las perlas entéricas recubiertas individuales y/o para reducir la electricidad estática durante la manipulación de las perlas entéricas recubiertas.

En una realización de la invención, la perla entérica recubierta comprende: una partícula recubierta y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta.

En una segunda realización de la invención, la perla entérica recubierta comprende: una partícula recubierta que comprende una partícula base, un sub-recubrimiento dispuesto sobre la partícula base, y la capa de ingrediente activo dispuesta sobre el sub-recubrimiento; y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta.

En una tercera realización de la invención, la perla entérica recubierta comprende: una partícula recubierta; un sub-recubrimiento dispuesto sobre la partícula recubierta; y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta.

En una cuarta realización de la invención, la perla entérica recubierta comprende: una partícula recubierta que comprende una partícula base, un primer sub-recubrimiento dispuesto sobre la partícula base, y la capa de ingrediente activo dispuesta sobre el sub-recubrimiento; un segundo sub-recubrimiento dispuesto sobre la partícula recubierta; y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta.

En una quinta realización de la invención, la perla entérica recubierta comprende: una partícula recubierta en la que la partícula base comprende también un segundo ingrediente farmacéuticamente activo; y un recubrimiento entérico que encapsula la partícula recubierta. La perla entérica recubierta de esta realización comprende opcionalmente un primer sub-recubrimiento situado entre la partícula base y la capa de ingrediente activo; y/o un segundo sub-recubrimiento situado entre la partícula recubierta y el recubrimiento entérico. El segundo ingrediente farmacéuticamente activo puede ser ixabepilona, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. Como alternativa, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo puede ser otro agente activo, tal como un segundo agente anti-cáncer.

Las perlas entéricas recubiertas de esta invención pueden prepararse por un procedimiento que reduce la exposición de la ixabepilona a humedad, calor, o una combinación de humedad y calor. Dicho procedimiento asegura una alta potencia y una buena uniformidad del agente farmacéutico activo, ya que la ixabepilona es susceptible de degradación o descomposición en presencia de agua, y especialmente una combinación de humedad y calor.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar la perla entérica recubierta, que comprende:

- a) proporcionar partículas base;
- b) aplicar una mezcla de ingrediente activo y un aglutinante a las partículas base, en la que la mezcla de ingrediente activo comprende:
  - i) ixabepilona, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, y

ii) disolvente, agua, o una mezcla de los mismos;

c) secar las partículas base a las que se ha aplicado la mezcla de ingrediente activo proporcionando partículas recubiertas; y

d) aplicar el recubrimiento entérico a las partículas recubiertas proporcionando las perlas entéricas recubiertas.

En el presente procedimiento para preparar la perla entérica recubierta de esta invención, la mezcla de ingrediente activo puede comprender también el aglutinante, permitiendo de esta manera la co-aplicación de una sola mezcla. Como alternativa, la mezcla de ingrediente activo y una solución que comprende el aglutinante puede premezclarse inmediatamente antes de la aplicación.

La mezcla de ingrediente activo comprende ixabepilona en un disolvente, agua, o una mezcla de los mismos. La mezcla de ingrediente activo puede ser una solución que comprende ixabepilona disuelta en el disolvente, agua, o una mezcla de los mismos. Como alternativa, la mezcla de ingrediente activo puede ser una suspensión de agente activo que comprende partículas de ixabepilona dispersas en el disolvente, agua, o mezcla de los mismos. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, e isopropanol; y acetona. La mezcla de ingrediente activo puede prepararse mezclando ixabepilona en un disolvente, agua, o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, el aglutinante puede incluirse en la mezcla de ingrediente activo, ixabepilona y el aglutinante se requiere mezclar para minimizar cualquier concentración localizada de ixabepilona o el aglutinante opcional en el disolvente, agua, o una mezcla de los mismos. La mezcla puede proporcionarse mediante un dispositivo mecánico, tal como un agitador magnético o en voladizo.

En una realización, la perla entérica recubierta de esta invención se prepara aplicando una suspensión de ingrediente activo y aglutinante a las partículas base. Preferiblemente, la suspensión de ingrediente activo es una suspensión acuosa de ingrediente activo que comprende las partículas de ixabepilona dispersadas en un medio acuoso. El medio acuoso comprende más del 50% en peso de agua y opcionalmente, uno o más disolventes miscibles en agua, basado en el peso del medio acuoso. Preferiblemente el medio acuoso comprende al menos el 65% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 75% en peso de agua, y aún más preferiblemente al menos el 85% en peso de agua, basado en el peso del medio acuoso. La suspensión acuosa de las partículas de ixabepilona proporciona una reducción en el contacto entre el medio acuoso y la ixabepilona, comparado con una solución de ixabepilona, y de esta manera, disminuye la velocidad de degradación o descomposición de ixabepilona. La suspensión acuosa de ingrediente activo puede prepararse mezclando partículas de ixabepilona y opcionalmente, el aglutinante, en agua y opcionalmente, un disolvente miscible en agua. Las partículas de ixabepilona y el aglutinante opcional pueden combinarse con el agua y/o el disolvente opcional miscible en agua en cualquier orden. Típicamente, se requiere mezcla para dispersar las partículas de ixabepilona y minimizar cualquier concentración localizada de las partículas de ixabepilona o el aglutinante opcional. Los intervalos de tamaño adecuados para las partículas de ixabepilona incluyen, por ejemplo, menos de 1000 micrómetros, preferiblemente menos de 500 micrómetros, y más preferiblemente menos de 250 micrómetros. Las partículas de ixabepilona may pueden ser amorfas o cristalinas. Preferiblemente, las partículas de ixabepilona son cristalinas. Los ejemplos de formas cristalinas de ixabepilona, tales como la Forma A y la Forma B, se describen en la Patente de Estados Unidos 6.689.802. La suspensión de ingrediente activo puede comprender del 1 al 50% en peso de partículas de ixabepilona, preferiblemente del 2 al 30% en peso de partículas de ixabepilona, y más preferiblemente del 3 al 20% en peso de partículas de ixabepilona, basado en el peso de la suspensión de ingrediente activo. Preferiblemente, la suspensión de ingrediente activo tiene un pH en el intervalo de 6 a 9, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8, y aún más preferiblemente en el intervalo de 6,5 a 7,5. La suspensión de ingrediente activo puede comprender opcionalmente otros ingredientes, tales como tampones; agentes de dispersión tales como tensioactivos o polímeros de bajo peso molecular; agentes anti-espumantes, y agentes ajustadores del pH tales como ácidos y bases.

El aglutinante puede proporcionarse en forma de solución o dispersión en agua.

En una realización, la mezcla de ingrediente activo puede comprender, por ejemplo, del 1 al 30% en peso del al menos un aglutinante, preferiblemente del 2 al 20% en peso del al menos un aglutinante, y más preferiblemente del 3 al 10% en peso del al menos un aglutinante, basado en el peso de la mezcla de ingrediente activo.

La mezcla de ingrediente activo y la solución de aglutinante pueden aplicarse a las partículas base como una pulverización o un chorro mientras que las partículas base están en movimiento. Las condiciones se controlan preferiblemente para minimizar la aglomeración de partículas de las partículas base. Posteriormente, el disolvente y/o el agua se retiran de la mezcla de ingrediente activo aplicada dejando las partículas recubiertas que tienen la capa de ingrediente activo dispuestas sobre la partícula base.

El recubrimiento entérico puede aplicarse a las partículas recubiertas aplicando una mezcla del recubrimiento entérico como una pulverización o chorro mientras que las partículas recubiertas están en movimiento. La mezcla de recubrimiento entérico puede estar en solución o en suspensión. Las condiciones se controlan preferiblemente para minimizar la aglomeración de partículas. La mezcla de recubrimiento entérico comprende el material de recubrimiento entérico en un disolvente acuoso o no acuoso o mezcla de los mismos. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol e isopropanol; y acetona. Pueden usarse mezclas de disolventes o mezclas

## ES 2 306 278 T3

de agua y uno o más disolventes miscibles en agua. El material de recubrimiento entérico puede disolverse en el disolvente proporcionando una solución, o como alternativa, puede ser una dispersión de partículas, proporcionando una suspensión, tal como una dispersión acuosa de copolímero. Típicamente, la mezcla de recubrimiento entérico puede comprender, por ejemplo, del 5 al 50% en peso del material de recubrimiento entérico, y preferiblemente del 10 al 40% en peso del material de recubrimiento entérico, basado en el peso de la mezcla de recubrimiento entérico.

Puede aplicarse secado para retirar el disolvente y/o el agua durante y/o después de la aplicación de la mezcla de recubrimiento entérico. En una realización, las condiciones de secado incluyen una temperatura de entrada del aire de secado en el intervalo de 20°C a 70°C, una humedad del aire de entrada de menos del 50% de humedad relativa, una temperatura del lecho de producto en el intervalo de 20°C a 40°C, y un flujo de aire que es suficiente para retirar el vapor de agua libre.

Un aparato de pulverización de lecho fluido, un recubridor de pulverización tangencial, o un recubridor de tipo recipiente rotatorio pueden emplearse para pulverizar la suspensión de agente activo sobre las partículas base, y/o para pulverizar la mezcla de recubrimiento entérico sobre la partícula recubierta.

Un recubridor de lecho fluido es un aparato que puede fluidizar partículas tales como perlas mientras que simultáneamente pulveriza y seca una película de recubrimiento. El aire de fluidización se calienta a la temperatura deseada y el flujo de aire se ajusta al caudal para la fluidización y secado apropiados. Un recipiente de recubrimiento es un aparato en el que las partículas se voltean en un recipiente mientras se pulveriza una película de recubrimiento. Simultáneamente, aire de la temperatura apropiada y un flujo de aire pasan a través del lecho de partículas para secar la película de recubrimiento aplicada.

En un aspecto de la invención, se proporciona una cápsula que comprende una multitud de las perlas entéricas recubiertas, adecuada para administración oral de ixabepilona. La cápsula se prepara llenando una cubierta de cápsula, tal como una cubierta de cápsula de gelatina, con las perlas entéricas recubiertas. La cápsula permite un tragado más fácil durante la administración oral de las perlas entéricas recubiertas. Opcionalmente, la cápsula comprende al menos un material hidrófobo para reducir la aglomeración de las perlas entéricas recubiertas individuales en la cápsula y/o reducir la electricidad estática durante la carga de las perlas entéricas recubiertas en la cápsula. Generalmente, la cantidad de material hidrófobo opcional se mantiene preferiblemente a un nivel al que es justo suficiente para prevenir la adherencia de la partícula después de que la cubierta de la cápsula se haya disuelto, aunque no demasiado como para retardar la disolución. Los ejemplos de materiales hidrófobos adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceite de semilla de algodón hidrogenado, trimiristina, triplamitano, triestearina, y sílice pirógena. Los ejemplos de materiales hidrófobos disponibles en el mercado incluyen el aditivo Lubrital™ (Pentwest Pharmaceutical Co., NJ); los aditivos Dynasan™ 114, Dynasan™ 116, y Dynasan™ 118 (Sasol North America, TX); y el aditivo Compritol™ 888 ATO (Gattefosse Co., Francia). Un material hidrófobo preferido es talco.

### *Utilidad*

La ixabepilona es útil como agente estabilizador de microtúbulos. La ixabepilona es útil en el tratamiento de diversos cánceres y otras enfermedades proliferativas incluyendo, aunque sin limitación, las siguientes:

- carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

- tumores hematopoyéticos del linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, y linfoma de Burkett;

- tumores hematopoyéticos del linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica;

- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma, y glioma;

- tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, y schwannomas;

- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y osteosarcoma; y

- otros tumores, incluyendo melanoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer tiroideo folicular, y teratocarcinoma.

La ixabepilona es útil para tratar pacientes que se han tratado previamente para cáncer, así como a aquellos que no se han tratado previamente para cáncer. Los procedimientos y composiciones de esta invención, incluyendo las perlas entéricas recubiertas, pueden usarse en tratamientos de cáncer de primera línea y de segunda línea. Adicionalmente, las perlas entéricas recubiertas son útiles para tratar cánceres refractarios o resistentes.

La ixabepilona inhibirá la angiogénesis, afectando de esta manera al crecimiento de tumores y proporcionando el tratamiento de tumores y trastornos relacionados con tumores. Dichas propiedades anti-angiogénesis serán útiles también en el tratamiento de otras afecciones sensibles a agentes anti-angiogénesis incluyendo, aunque sin limitación, ciertas formas de ceguera relacionada con la vascularización retiniana, artritis, especialmente artritis inflamatoria, esclerosis múltiple, reestenosis, y psoriasis.

La ixabepilona inducirá o inhibirá la apoptosis, un procedimiento fisiológico de muerte celular crítico para el desarrollo normal y la homeostasis. Las alteraciones de la rutas apoptóticas contribuye a la patogénesis de diversas enfermedades humanas. Los presentes compuestos, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento de diversas enfermedades humanas con aberraciones en apoptosis incluyendo, aunque sin limitación, cáncer y lesiones pre-cancerosas, enfermedades relacionadas con la respuesta inmune, infecciones víricas, enfermedad del riñón, y enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético.

Las perlas entéricas recubiertas pueden formularse también o co-administrarse con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular para administrar terapias asociadas con las afecciones mencionadas anteriormente. Las perlas entéricas recubiertas pueden formularse con agentes para prevenir náuseas, hipersensibilidad e irritación gástrica, tales como anti-eméticos, y antihistaminas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean junto con ixabepilona, pueden usarse en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o determinadas de cualquier otra manera por un especialista habitual en la técnica.

Adicionalmente, las perlas entéricas recubiertas pueden administrarse junto con otros agentes anti-cáncer y citotóxicos y tratamientos útiles en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas. La administración de las perlas entéricas recubiertas puede ser antes, durante, o después de la administración de los otros agentes anti-cáncer, agentes citotóxicos y/o los tratamientos útiles en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas. Son especialmente útiles las combinaciones de fármaco anti-cáncer y citotóxico en las que el segundo fármaco elegido actúa de una manera diferente o en una fase diferente del ciclo celular, por ejemplo, fase S, que la ixabepilona cuando ejerce sus efectos en la fase G<sub>2</sub>-M. Los ejemplos de clases de agentes anti-cáncer y citotóxicos incluyen, aunque sin limitación, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, alquil sulfonatos, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos; antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de la proteína farnesil-transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, acetato de octreótido; agentes de alteración de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos tales como paclitaxel (TAXOL®), docetaxel (TAXOTERE®); productos de origen vegetal, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, y taxanos; inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de la proteína prenil-transferasa; y agentes variados tales como, hidroxiaurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; y otros agentes usados como agentes anti-cáncer y citotóxicos tales como modificadores de la respuesta biológica, factores de crecimiento, moduladores inmunes, y anticuerpos monoclonales. Las perlas entéricas recubiertas pueden usarse también junto con radioterapia.

Los ejemplos representativos de estas clases de agentes anti-cáncer y citotóxicos incluyen, aunque sin limitación, clorhidrato de mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, ifosfamida, busulfano, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, tiotepa, dacarbazina, metotrexato, tioguanina, mercaptopurina, fludarabina, pentaestatina, cladribina, citarabina, fluorouracilo, doxorubicina (incluyendo sales tales como clorhidrato de doxorubicina), daunorubicina, idarubicina, sulfato de bleomicina, mitomicina C, actinomicina D, safracinas, saframincinas, quinocarcinas, discodermolidas, vincristina, vinblastina, tartrato de vinorelbina, etopósido (incluyendo sales tales como fosfato de etopósido), tenipósido, paclitaxel, tamoxifeno, estramustina, fosfato sódico de estramustina, flutamida, buserelina, leuprolida, pteridinas, diyneses, levamisol, aflacon, interferón, interleuquinas, aldesleuquina, filgrastim, sargramostim, rituximab, BCG, tretinoína, clorhidrato de irinotecan, betametasona, capecitabina, clorhidrato de gemcitabina, alretamina, y topoteca y análogos o derivados de los mismos.

Otros ejemplos de estas clases de agentes anti-cáncer y citotóxicos incluyen, aunque sin limitación, cisplatino, carboplatino, carminomicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo (5-FU), 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, mitomicina C, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melfalan, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, y leurosina. Debe entenderse que la ixabepilona puede administrarse junto con agentes anti-cáncer y citotóxicos particulares incluidos dentro de estas clases de agentes, por ejemplo, la ixabepilona puede administrarse junto con cualquier agente 5-FU, y/o profármacos de los mismos, incluyendo sin limitación capecitabina (XELODA®).

Otros ejemplos de agentes anti-cáncer y otros agentes citotóxicos incluyen los siguientes: inhibidores de quinasa dependientes de ciclina como los que se encuentran en el documento WO 99/24416; y inhibidores de la proteína prenil-transferasa como los que se encuentran en los documentos WO 97/30992 y WO 98/54966.

Sin desear ceñirse a un mecanismo o morfología, se espera que las perlas entéricas recubiertas, que comprenden ixabepilona, pueden usarse también para tratar afecciones distintas de cáncer u otras enfermedades proliferativas. Dichas afecciones incluyen, aunque sin limitación, infecciones víricas tales como herpesvirus, poxvirus, virus Epstein-Barr, virus Sindbis, y adenovirus; enfermedades autoinmunes tales como lupus sistémico eritematoso, glomerulo-



nefritis inmuno-mediada, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal, y degeneración cerebelar; SIDA; síndromes mielodisplásicos; anemia aplásica; lesión isquémica asociada con infartos de miocardio; apoplejía y lesión por reperfusión; reestenosis; arritmia; aterosclerosis; enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o inducidas por el alcohol; enfermedades hematológicas tales como anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis y artritis; rinosinusitis sensible a aspirina; fibrosis quística; esclerosis múltiple; enfermedades del riñón; y dolor provocado por cáncer.

La cantidad eficaz de ixabepilona puede determinarla un especialista en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un ser humano para el tratamiento del cáncer u otras enfermedades proliferativas de aproximadamente 1 a 500 mg/m<sup>2</sup>, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Por ejemplo, el cáncer de mama metastásico puede tratarse administrando una dosis de hasta 40 mg/m<sup>2</sup> de ixabepilona una vez al día cada 21 días. Se entenderá que el nivel de dosis y frecuencia de dosificación específicos para cualquier sujeto particular pueden variarse y dependerá de diversos factores incluyendo la estabilidad metabólica y la duración de la acción de la ixabepilona, la especie, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármaco y la gravedad del estado particular.

Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente de la especie mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, que padecen los trastornos mencionados anteriormente.

Típicamente, la ixabepilona se administra hasta que el paciente muestra una respuesta, por ejemplo, una reducción en el tamaño del tumor, o hasta que se alcanza una dosis en el límite de la toxicidad. Un especialista habitual en la técnica sabrá fácilmente cuándo un paciente muestra una respuesta o cuando se alcanza una dosis en el límite de la toxicidad. Las dosis en el límite de la toxicidad habituales asociadas con ixabepilona pueden incluir, aunque sin limitación, fatiga, artralgia/mialgia, anorexia, hipersensibilidad, neutropenia, trombocitopenia, o neurotoxicidad.

Un especialista en la técnica sabrá fácilmente cómo convertir las dosis de mg/kg a mg/m<sup>2</sup> dada la altura y/o el peso del paciente. (Véase, por ejemplo, <http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>).

Como se ha analizado anteriormente, las perlas entéricas recubiertas se administran por vía oral. El procedimiento de esta invención abarca protocolos de dosificación tal como una o dos veces al día. La administración oral puede ser diaria durante un periodo continuo, semanalmente, o puede ser durante un periodo intermitente, tal como cada 3 o 4 semanas entre las administraciones.

En una realización, se administra una dosificación de 1 a 50 mg/m<sup>2</sup> diaria.

En una realización diferente, se administra una dosificación de 2 a 150 mg/m<sup>2</sup> semanalmente, tal como diariamente durante dos días seguido de 5 días sin administración oral de la perla entérica recubierta.

En otra realización diferente, se administra una dosificación de 10 a 300 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 3 a 4 semanas, tal como, por ejemplo, diariamente durante un día seguido de un periodo de 20 días sin administración de la perla entérica recubierta.

## Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos, para ilustrar adicionalmente la presente invención.

### Ejemplo 1

#### *Preparación de una Suspensión de Ingrediente Activo*

Se preparó una suspensión de ingrediente activo que contenía ixabepilona, [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-Dihidroxi-8, 8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo [14.1.0] heptadecano-5,9-diona. En primer lugar, 2,783 g de Tris en polvo (tris(hidroximetil aminometano)), 500 ml de agua, y HCl 1 N se mezclaron proporcionando una solución de tampón Tris 0,046 M que tenía un pH de 8,1. Después, se preparó una mezcla de 43,5 g de solución de tampón Tris (43,5 g) y 2,5 g de recubrimiento transparente Opadry<sup>TM</sup> en polvo (Colorcon, Inc., PA), como aglutinante. A esta mezcla, se le añadieron 4 g de ixabepilona, en forma de cristales, y se agitó durante aproximadamente 30 minutos proporcionando la suspensión de ingrediente activo. La suspensión de ingrediente activo se hizo pasar a través de un tamiz de malla 60 para retirar cualquier aglomerado.

#### *Preparación de Partículas Recubiertas*

Las partículas recubiertas se prepararon aplicando la suspensión de ingrediente activo sobre las partículas base. Las partículas base eran perlas de azúcar de malla 18/20, (Sugar Spheres, NF partículas, (Chr. Hansen, Inc., WI)) que tienen diámetros de partícula mayores de 0,85 mm y menores de 1 mm.

## ES 2 306 278 T3

La suspensión de ingrediente activo se aplicó a las partículas base por pulverización usando un procesador de lecho fluido que se ajustó como un sistema de recubrimiento por pulverización Wuster. El sistema de recubrimiento por pulverización incluía un procesador de lecho fluido Aeromatic-Fielder MP-MICRO™ (Niro Inc., Mariland) equipado con una punta de pulverización de 0,8 mm. El procesador de lecho fluido se cargó con 90 g de las perlas de azúcar y después se precalentó a aproximadamente 50°C durante varios minutos. La suspensión de ingrediente activo se aplicó a las partículas base con los siguientes parámetros de aplicación y secado: una velocidad de pulverización de 1,1 g/minuto con una presión de atomización de pulverización de 1,8 bar (180 kilopascales), una temperatura de entrada de 68°C, una temperatura de salida de 32°C, una temperatura del lecho de producto de 32°C, y una velocidad del ventilador de 4 m<sup>3</sup>/h. Durante el procedimiento de aplicación, la suspensión de ingrediente activo se agitó lentamente.

Una vez que la aplicación de la suspensión de ingrediente activo se había completado, la temperatura de entrada se mantuvo a la temperatura de entrada final hasta que la una temperatura del lecho de producto alcanzó 40°C.

Las partículas recubiertas resultantes contenían un 2,75% en peso de ixabepilona, basado en el peso de la partícula recubierta.

### *Aplicación de la Capa de Sub-recubrimiento*

Se aplicó un sub-recubrimiento a las partículas recubiertas. La solución de sub-recubrimiento se preparó combinando 5 g de recubrimiento transparente Opadry™ en polvo y 95 g de agua y agitando hasta que se obtuvo una solución transparente.

En el procedimiento de sub-recubrimiento, se empleó el procesador de lecho fluido usado para preparar las partículas recubiertas. El procesador de lecho fluido, que contenía 80 g de las partículas recubiertas, se precalentó a aproximadamente 50°C durante varios minutos. La capa de sub-recubrimiento se aplicó usando los parámetros de aplicación y secado descritos anteriormente en este documento para la preparación de las partículas recubiertas. Durante el procedimiento de aplicación, la solución sub-recubierta se agitó lentamente. Una vez que la aplicación de la solución de sub-recubrimiento se hubo completado, la temperatura de entrada se mantuvo a la temperatura de entrada final hasta que se alcanzó una temperatura del lecho de producto de 40°C. Las partículas recubiertas resultantes, que tenían un sub-recubrimiento, contenían aproximadamente un 2% en peso de sub-recubrimiento, basado en el peso total de las partículas recubiertas resultantes.

### *Aplicación del Recubrimiento Entérico*

Se aplicó un recubrimiento entérico sobre las partículas recubiertas que tenía un sub-recubrimiento. La solución de recubrimiento entérico se preparó filtrando en primer lugar la dispersión polimérica Eudragit™ L30D55 (Röhm GmbH y Co., Darmstadt, Alemania) a través de un tamiz de malla 60. La dispersión polimérica Eudragit™ L30D55 es una suspensión acuosa que contiene un copolímero de ácido metacrílico. La dispersión polimérica Eudragit filtrada (200 g) se diluyó con 89,5 g de agua. Después, se añadieron 9 g de ftalato de dietilo a la dispersión polimérica Eudragit diluida, seguido de la adición de 9,5 g de solución de NaOH 1 N. El pH de la solución de recubrimiento entérico resultante era  $5,0 \pm 0,1$ .

En el procedimiento de recubrimiento con película entérica, se empleó el procesador de lecho fluido usado para preparar las partículas recubiertas. El procesador de lecho fluido, que contenía 70 g de las partículas recubiertas, se precalentó a aproximadamente 50°C durante varios minutos. La solución de recubrimiento entérico se aplicó usando los siguientes parámetros de aplicación y secado: punta de pulverización de 0,8 mm, velocidad de pulverización 1,1 g/minuto, la presión de atomización de pulverización era 1,8 bar, temperatura de entrada 65°C, temperatura de salida 30°C, temperatura del lecho de producto 30°C, y velocidad del ventilador de 3,5 m<sup>3</sup>/h. Durante el procedimiento de aplicación, la solución de recubrimiento entérico se agitó lentamente. Una vez completada la aplicación de la solución de recubrimiento entérico, la temperatura de entrada se mantuvo a la temperatura de entrada final hasta que se alcanzó una temperatura del lecho de producto 40°C. Las perlas entéricas recubiertas resultantes tenían un diámetro de partícula medio de 1 mm.

La Tabla 1 muestra la composición de las perlas entéricas recubiertas preparadas en este ejemplo. La composición se presenta como % en peso de cada ingrediente basado en el peso total de la perla entérica recubierta.

TABLA 1

Ingredientes	% p/p
<b>A. Partículas recubiertas</b>	
Esferas de azúcar	55,49
Ixabepilona	1,60
Aglutinante	1,00
Tris (hidroximetil) aminometano	0,10
<b>B. Capa de Sub-recubrimiento</b>	
Sub-recubrimiento	1,80
<b>C. Recubrimiento Entérico</b>	
Copolímero de ácido metacrílico	34,59
Ftalato de dietilo	5,19
NaOH	0,22
Total	100,00

## Ejemplo 2

*Preparación de una Suspensión de Ingrediente Activo*

Se preparó una suspensión de ingrediente activo que contenía ixabepilona, [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-Dihidroxi-8, 8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo [14.1.0] heptadecano-5,9-diona. En primer lugar, se mezclaron 2,7832 g de Tris en polvo (tris(hidroximetil aminometano)), 484,5 g de agua, y 12,7 g de HCl 1 N proporcionando una solución 0,046 M de tampón Tris que tenía un pH de  $8,1 \pm 0,1$ . Después, una mezcla de 33,6 g de solución de tampón Tris y 4 g de ixabepilona, en forma de cristales, se añadió y se agitó. A esta mezcla se le añadieron 2,4 g de recubrimiento transparente Opadry<sup>TM</sup> en polvo (Colorcon, Inc., PA), como aglutinante, y se agitó durante aproximadamente 30 minutos proporcionando la suspensión de ingrediente activo. La suspensión de ingrediente activo se pasó a través de un tamiz de malla 60 para retirar los aglomerados.

*Preparación de Partículas de Fármaco Recubiertas*

Las partículas recubiertas se prepararon aplicando la suspensión de ingrediente activo sobre las partículas base. Las partículas base eran perlas de azúcar de malla 14/18, (esferas de azúcar, partículas NF, (Chr. Hansen, Inc., WI)) que tienen diámetros de partícula mayores de 1 mm y menores de 1,4 mm.

La suspensión de ingrediente activo se aplicó a las partículas base por pulverización usando un procesador de lecho fluido que se ajustó como un sistema de recubrimiento por pulverización Wuster. El sistema de recubrimiento por pulverización incluía un procesador de lecho fluido Aeromatic-Fielder MP-MICRO<sup>TM</sup> (Niro Inc., Mariland) equipado con una punta de pulverización de 0,8 mm. El procesador de lecho fluido se cargó con 70 g de las perlas de azúcar y después se precalentó a 30-50°C. La suspensión de ingrediente activo se aplicó a las partículas base con los siguientes parámetros de aplicación y secado: una velocidad de pulverización de 1,0 a 1,2 g/minuto con una presión de atomización de pulverización de 1,8 bar (180 kilopascales), una temperatura de entrada de 65-70°C, una temperatura de salida de 28-32°C, una temperatura del lecho de producto de 27-32°C, y una velocidad del ventilador de 3,8 a 4,2 m<sup>3</sup>/h. Durante el procedimiento de aplicación, la suspensión de ingrediente activo se agitó lentamente.

Una vez completada la aplicación de la suspensión de ingrediente activo, la temperatura de entrada se mantuvo a la temperatura de entrada final hasta que se alcanzó una temperatura del lecho de producto 38-42°C. La otra alternativa es continuar inmediatamente la pulverización con el sub-recubrimiento y secar al final de este procedimiento.

*Aplicación de la Capa de Sub-recubrimiento*

Se aplicó un sub-recubrimiento a las partículas de fármaco recubiertas. La solución de sub-recubrimiento se preparó combinando 8 g de recubrimiento transparente Opadry<sup>TM</sup> en polvo y 92 g de agua y agitando hasta que se obtuvo una solución transparente.

## ES 2 306 278 T3

En el procedimiento de sub-recubrimiento, se empleó el procesador de lecho fluido usado para preparar las partículas recubiertas. Las partículas de fármaco recubiertas (65 g), se precalentaron a aproximadamente 30-50°C en el procesador de lecho fluido. La capa de sub-recubrimiento se aplicó usando los parámetros de aplicación y secado descritos anteriormente en este documento para la preparación de las partículas recubiertas. Durante el procedimiento de aplicación, la solución sub-recubierta se agitó lentamente. Una vez completada la aplicación de la solución de sub-recubrimiento, la temperatura de entrada se mantuvo a la temperatura de entrada final hasta que se alcanzó una temperatura del lecho de producto 38-42°C.

### Aplicación del Recubrimiento Entérico

Se aplicó un recubrimiento entérico sobre las partículas de fármaco recubiertas que tienen un sub-recubrimiento. La solución de recubrimiento entérico se preparó filtrando en primer lugar la dispersión polimérica Eudragit<sup>TM</sup> L30D55 (Röhm GmbH y Co., Darmstadt, Alemania) a través de un tamiz de malla 60. La dispersión polimérica Eudragit<sup>TM</sup> L30D55 es una suspensión acuosa que contiene un copolímero de ácido metacrílico. La dispersión polimérica Eudragit filtrada (133,34 g) se diluyó con 55,61 g de agua. Después, se añadieron 6 g de ftalato de dietilo a la dispersión polimérica de Eudragit diluida, seguido de la adición de 5,05 g de solución de NaOH 1 N. El pH de la solución de recubrimiento entérico resultante era  $5,0 \pm 0,1$ .

En el procedimiento de recubrimiento con película entérica, se empleó el procesador de lecho fluido usado para preparar las partículas de fármaco recubiertas. El procesador de lecho fluido, que contenía 65 g de las recubiertas sub-partículas, se precalentó a 30-50°C. La solución de recubrimiento entérico se aplicó usando los siguientes parámetros de aplicación y secado: punta de pulverización de 0,8 mm, velocidad de pulverización de 1,0 a 1,2 g/minuto, la presión de atomización de pulverización era de 1,8 bar, temperatura de entrada 65-70°C, temperatura de salida 30-36°C, temperatura del lecho de producto 28-32°C, y velocidad del ventilador de 3,9-4,1 m<sup>3</sup>/h. Durante el procedimiento de aplicación, la solución de recubrimiento entérico se agitó lentamente. Una vez completada la aplicación de la solución de recubrimiento entérico, la temperatura de entrada se mantuvo a la temperatura de entrada final hasta que se alcanzó una temperatura del lecho de producto de 38-42°C. Las perlas entéricas recubiertas resultantes tenían un diámetro de partícula medio estimado de 1,4 mm.

La Tabla 2 muestra la composición de las perlas entéricas recubiertas preparadas en este ejemplo. La composición se presenta como % en peso de cada ingrediente basado en el peso total de la perla entérica recubierta.

TABLA 2

Ingredientes	% p/p
<b>A. Partículas recubiertas</b>	
Esferas de azúcar	71,0538
Ixabepilona	2,2220
Opadry <sup>®</sup> transparente	1,3332
tris (hidroximetil) aminometano (sólido)	0,1039
HCl 1 N (sólido)	0,0171
<b>B. Capa de sub-recubrimiento</b>	
Opadry transparente	3,1100
<b>C. Recubrimiento entérico</b>	
Copolímero de ácido metacrílico (Eudragit <sup>®</sup> L30D55)	19,0017
Ftalato de dietilo	2,8501
NaOH 1 N (sólido)	0,1082
<b>D. Adición de talco</b>	
Talco	0,2000
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

## ES 2 306 278 T3

### Ejemplo 3

Se prepararon perlas entéricas recubiertas que comprendían ixabepilona como se describe a continuación. Se muestra un resumen de las composiciones de perla entérica recubierta en la Tabla 3.

TABLA 3

Ejemplo	Capa de pre-recubrimiento	Capa de ingrediente activo	Capa de sub-recubrimiento	Recubrimiento entérico
3.1	sí-tamponada	tamponada	sí	sí
3.2	no	tamponada	sí	sí
3.3	no	tamponada	no	sí
3.4	no	no tamponada	sí	sí
3.5	no	no tamponada	no	sí

Todos los recubrimientos se prepararon en una unidad de lecho fluido Aeromatic-Fielder Tipo MP Micro equipada con un pulverizador inferior. El ajuste de recubrimiento fue el siguiente: carga (50-90 g), ajuste de la columna (1 cm), diámetro de la boquilla de pulverización (0,8 mm), presión de atomización (1,8 bar), velocidad de pulverización (0,9-1,1 b/minuto), velocidad del ventilador 3,5-4,0 m<sup>3</sup>/h, temperatura de entrada (58-72°C), temperatura del lecho (30-33°C). Al final de cada etapa de recubrimiento, el producto se secó adicionalmente hasta que se alcanzó una temperatura del lecho de aproximadamente 40°C.

El tamaño de las perlas de azúcar era malla 18/20. Las soluciones y suspensiones de recubrimiento usadas fueron las siguientes:

Pre-recubrimiento tamponado Opadry: estaba compuesto por una solución al 8% (p/p) de Opadry® transparente (YS-1-19025-A) en un tampón Tris 0,046 M (pH 8,1 ± 0,1). Aplicado para obtener ~4% de ganancia de peso.

Sub-recubrimiento Opadry: estaba compuesto por una solución al 8% (p/p) de Opadry® transparente en agua MilliQ. Aplicado para obtener ~4% de ganancia de peso.

Recubrimiento del Fármaco Tamponado: estaba compuesto por una solución al 5% (p/p) de Opadry® transparente en tampón Tris 0,046 M (pH 8,1 ± 0,1) que contenía un 12% (p/p) de ixabepilona. Aplicado para obtener ~3,7% de ganancia de peso.

Recubrimiento de fármaco no tamponado: estaba compuesto por una solución al 5% (p/p) de Opadry® transparente en agua MilliQ y que contenía un 12% (p/p) de ixabepilona. Aplicado para obtener ~3,7% de ganancia de peso.

Recubrimiento Entérico: estaba compuesto por un 66,67% (p/p) de Eudragit® L30D-55 (30% de sólidos), 3% de ftalato de dietilo en Agua MilliQ y el pH de la suspensión se ajustó a 5,0 ± 0,1 con NaOH 1 N. Aplicado para obtener ~35% de ganancia de peso

Las perlas entéricas recubiertas de los Ejemplos 3,1-3,5 se pusieron en viales de vidrio de centelleo y se almacenaron a 40°C durante 8 semanas. Las perlas entéricas recubiertas se ensayaron por HPLC usando el siguiente procedimiento de ensayo:

Columna: YMC-Pack Pro C8, 150\*4,6 mm, 3 mm. S/N

Fase Móvil A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua: acetonitrilo (90:10) (NH<sub>4</sub>OAc, Sigma)

Fase Móvil B: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua: acetonitrilo (30:70) (ACN: EM Science)

Caudal: 1,5 ml/min

Detección: UV a 240 nm

Volumen de Inyección: 10 ml

## ES 2 306 278 T3

Sol. lavado aguja: agua:acetonitrilo (50:50)

Temperatura de la Columna: Ambiente

5 Temperatura de la Muestra: 4°C

	Gradiente:	% Fase	% Fase
10	Tiempo (min)	Móvil A	Móvil B
	0-2	80	20
	2-36	80-69,5	20-30,5
15	36-51	69,5-20	30,5-80
	51-56	20-80	80-20
20	56-71	80	20

Diluyente: acetonitrilo (EM Science)

25 Solución Patrón: (0,2 mg/ml, ixabepilona, pureza del 99,3%).

La solución patrón se preparó pesando ~50,0 mg de ixabepilona en un matraz volumétrico de 250 ml, seguido de la adición de 100 ml de diluyente. La mezcla se sonicó durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se disolvió el material sólido. La solución se almacenó a 4°C durante hasta 7 días.

30 Las perlas entéricas recubiertas se prepararon para el ensayo usando una Estación de Procesado de Comprimidos (Caliper Lifescience, Hopkinton, MA). Preparación de la muestra: (0,2 mg/ml).

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

TABLA 4

Ensayos de los Ejemplos 3,1-3,5 después del almacenamiento a 40°C durante 8 semanas				
Ejemplo	Descripción	% de ixabepilona restante	Degradantes principales	Degradantes totales e impurezas
3.1	Pre-recubrimiento Tamponado Recubrimiento del Fármaco Tamponado Sub-recubrimiento Recubrimiento Entérico	95,2	2,16	2,54
3.2	Recubrimiento del Fármaco Tamponado Sub-recubrimiento Recubrimiento Entérico	98,4	1,29	1,75
3.3	Recubrimiento del Fármaco Tamponado Recubrimiento Entérico	94,5	2,44	2,93
3.4	Recubrimiento del Fármaco No Tamponado Sub-recubrimiento Recubrimiento Entérico	98,5	1,27	1,74
3.5	Recubrimiento del Fármaco No Tamponado Recubrimiento Entérico	97,1	2,75	3,26

# REIVINDICACIONES

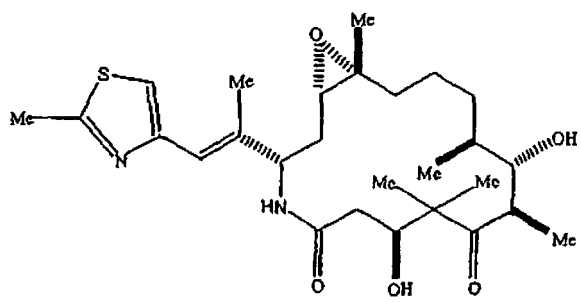
1. Una perla entérica recubierta que comprende:

a) una partícula recubierta que comprende:

i) una partícula base; y

ii) una capa de ingrediente activo dispuesta sobre dicha partícula base, en la que dicha capa de ingrediente activo comprende:

1) un compuesto que tiene la fórmula



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y

2) al menos un aglutinante; y

b) un recubrimiento entérico que encapsula dicha partícula recubierta.

2. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, basado en el peso de dicha perla entérica recubierta.

a) del 10 al 80% en peso de dicha partícula base;

b) del 0,1 al 50% en peso de dicha capa de ingrediente activo; y

c) del 5 al 55% en peso de dicho recubrimiento entérico.

3. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha perla entérica recubierta está sustancialmente libre de humedad.

4. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho al menos un aglutinante es almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas, dextrinas modificadas, lactosa, goma arábica, alginato sódico, alginato potásico, metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, goma guar, goma de xantano, polivinilpirrolidona, copolímeros de poli(vinilpirrolidona-acetato de vinilo), o una mezcla de los mismos.

5. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho recubrimiento entérico comprende ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, o un copolímero de ácido metacrílico.

6. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente una capa de sub-recubrimiento interpuesta entre dicha capa de ingrediente activo y dicho recubrimiento entérico.

7. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende del 0,1 al 10% en peso de dicha capa de sub-recubrimiento, basado en el peso de dicha perla entérica recubierta.

8. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 6 en la que dicha capa de sub-recubrimiento es almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas, dextrinas modificadas, lactosa, goma arábica, alginato sódico, alginato potásico, metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, goma guar, goma de xantano, polivinilpirrolidona, copolímeros de poli(vinilpirrolidona-acetato de vinilo), o una mezcla de los mismos.



9. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un diámetro en el intervalo de 0,5 milímetros a 7 milímetros.

10. Una cápsula que comprende perlas entéricas recubiertas de acuerdo con la reivindicación 1.

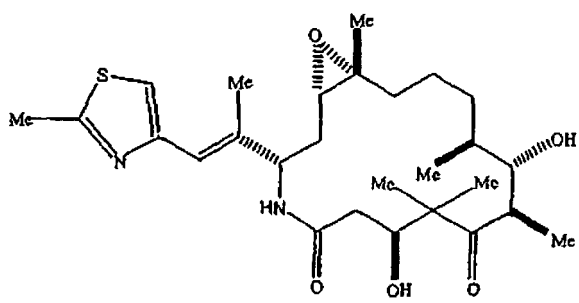
11. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende adicionalmente al menos un material hidrófobo seleccionado entre talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, aceite de semilla de algodón hidrogenado, trimiristina, triplamitano, triestearina, y sílice pirógena.

12. Un procedimiento para preparar perlas entéricas recubiertas, que comprende:

a) proporcionar partículas base;

b) aplicar una mezcla de ingrediente activo y aglutinante a dichas partículas base, en el que dicha mezcla de ingrediente activo comprende

i) un compuesto que tiene la estructura:



una sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) disolvente, agua, o una mezcla de los mismos;

c) secar dichas partículas base a las que se ha aplicado dicha mezcla de ingrediente activo proporcionando partículas recubiertas; y

d) aplicar un recubrimiento entérico a dichas partículas recubiertas proporcionando dichas perlas entéricas recubiertas.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 en el que dicha mezcla de ingrediente activo es una suspensión acuosa de ingrediente activo que comprende partículas de dicho compuesto en agua.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicha suspensión acuosa de ingrediente activo tiene un pH en el intervalo de 6 a 9.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 en el que dicha suspensión acuosa de ingrediente activo comprende adicionalmente tampón.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicha suspensión acuosa de ingrediente activo se aplica a dichas partículas base en la etapa b) pulverizando en un aparato de pulverización de lecho fluido.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en el que dichas partículas base a las que se ha aplicado dicha suspensión acuosa de ingrediente activo se secan en la etapa c) a una temperatura en el intervalo de 25°C a 35°C en dicho aparato de pulverización de lecho fluido.

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 en el que dicha perla entérica recubierta está sustancialmente libre de humedad.

19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 en el que dichas partículas base en la etapa a) están sustancialmente libres de humedad.

20. Una perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas en un mamífero.

## ES 2 306 278 T3

21. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 20 en la que dicho mamífero es un ser humano y dicha cantidad eficaz está en un intervalo de 1 a 500 mg/m<sup>2</sup> de dicho compuesto, o una sal, solvato, clatrato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 22. La perla entérica recubierta de acuerdo con la reivindicación 20 en la que dicho cáncer es cáncer de mama o cáncer de pulmón.

23. Una cápsula que comprende una multitud de dichas perlas entéricas de acuerdo con la reivindicación 1, para  
10 usar en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas en un mamífero.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65