

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4745 (2013.01) **A61K 9/48**
(2013.01)
A61K 9/10 (2013.01) **A61K 9/107** (2013.01)
A61K 9/16 (2013.01) **A61K 9/20** (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01) **A61K 47/26** (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)

(22) Data de pedido: **2006.07.11**

(30) Prioridade(s): **2005.08.04 IT RM20050418**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.04.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.04.10**
106/2013

(73) Titular(es):

SIGMA-TAU INDUSTRIEFARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A.
VIALE SHAKESPEARE, 47, I-00144 ROMA IT

(72) Inventor(es):

ANTONIO LONGO IT
SILVIA PACE IT
MASSIMO PEDRANI IT

(74) Mandatário:

MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA
RUA DOS BACALHOEIRO, Nº 4 1100-070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SISTEMAS TERAPÊUTICAS DE LIBERTAÇÃO IMEDIATA PARA MELHORAR A ABSORÇÃO DE 7-[(E)-TERC- BUTILOXIMINOMETIL]CAMPTOTECINA**

(57) Resumo:

UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UMA CAMPTOTECINA COMO INGREDIENTE ACTIVO É AQUI DESCRITA. EM PARTICULAR SISTEMAS TERAPÊUTICOS DE LIBERTAÇÃO IMEDIATA, SÃO DESCRITOS PARA A MELHORIA DA ABSORÇÃO ORAL DE 7-[(E)-TERCBUTILOXIMINOMETIL] CAMPTOTECINA, QUE COMPREENDE UMA MATRIZ QUE CONSISTE DE SUBSTÂNCIAS ANFIFÍLICAS LÍQUIDAS COM UM PONTO DE FUSÃO INFERIOR A 60°C, NA QUAL O PRINCÍPIO ACTIVO É PELO MENOS PARCIALMENTE DISSOLVIDO E/OU DISPERSO E/OU ENGLOBADO.

RESUMO

SISTEMAS TERAPÊUTICAS DE LIBERTAÇÃO IMEDIATA PARA MELHORAR A ABSORÇÃO DE 7-[(E)-TERC-BUTILOXIMINOMETIL]CAMPTOTECINA

Uma composição farmacêutica compreendendo uma camptotecina como ingrediente activo é aqui descrita. Em particular sistemas terapêuticos de libertação imediata, são descritos para a melhoria da absorção oral de 7-[(e)-terc-butiloximinometil]camptotecina, que compreende uma matriz que consiste de substâncias anfifílicas líquidas com um ponto de fusão inferior a 60°C, na qual o princípio activo é pelo menos parcialmente dissolvido e/ou disperso e/ou englobado.

DESCRIÇÃO

SISTEMAS TERAPÊUTICAS DE LIBERTAÇÃO IMEDIATA PARA MELHORAR A ABSORÇÃO DE 7-[(E)-TERC-BUTILOXIMINOMETIL]CAMPTOTECINA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica contendo uma camptotecina como princípio activo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A camptotecina é um alcalóide isolado por Wall et al (J. Am. Chem. Chem. Soc. 88, 3888-3890 (1966)) pela primeira vez da árvore *Camptotheca acuminata*, uma planta originária da China, da família da Nyssaceae.

A molécula consiste numa estrutura de pentacíclicos com uma lactona no anel E, essencial para a citotoxicidade.

O largo espectro de actividade antitumoral exibida pelo medicamento, especialmente para os tumores do cólon, outros tumores sólidos e leucemias, levou aos primeiros ensaios clínicos no início dos anos 70'. Para se preparar para os testes clínicos em camptotecina (daqui em diante referida como CPT), que não é facilmente solúvel em água, o National Cancer Institute (NCI) formulou o sal de sódio do composto solúvel em água (NSC100880). O ensaio clínico de fase I e II não foram concluídos, no entanto, devido à toxicidade excessiva exibiu (cistite hemorrágica, tais como toxicidade gastrointestinal náuseas, vômitos, diarreia e mielossupressão, especialmente leucopenia e trombocitopenia).

Posteriormente muitos análogos da CPT foram sintetizados com o objetivo de identificar compostos com menor toxicidade e uma maior solubilidade em água. Dois fármacos existentes no mercado, irinotecano (CPT-11), comercializado pela Upjohn como Camptosar (agora Pfizer) e topotecano, comercializado como Hymcamptamin ou Thycantin, pela Smith Kline & Beecham (agora GSK). Outros análogos existem em várias fases de desenvolvimentos clínicos de fase II, tais como NSC-603071 (9-aminocamptotecina), 9-NC 9-nitrocamptotecina, pró-fármaco por via oral convertido em 9-aminocamptotecina, GG-211 (GI 147211) e DX-8591f, sendo os últimos medicamentos solúveis em água. Todos os derivados identificados até ao presente contêm a estrutura-base, com 5 anéis, essenciais para citotoxicidade. Tem sido demonstrado que as alterações no primeiro anel, tal como no caso dos medicamentos acima referidas, aumentam a solubilidade em água e significa que o medicamento é melhor tolerado.

O pedido de patente WO97/31003 descreve derivados de camptotecinas substituídos nas posições 7, 9 e 10. A posição 7 proporciona as seguintes substituições: -CN, -CH(CN)-R₄, -CH=C(CN)-R₄, -CH₂-CH=C(CN)-R₄, -C(=NOH)-NH₂, -CH=C(NO₂)-R₄, -CH(CN)-R₅, -CH(CH₂NO₂)-R₅, 5-tetrazolilo, 2-(4,5-dihidroxazolilo), 1,2,4-oxadiazolina-3-il-5-ona, onde R₄ alquilo é hidrogenado, de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, nitrilo, carboxialcosilo. De estes compostos possíveis, a WO97/31003 descreve efectivamente os derivados de camptotecina transportados na posição 7, os grupos -CN e -CH=C(CN)₂, com posições 9 e 10 não substituídas.

Destes, o melhor composto mostrou-se ser o 7-nitrilo (R₄ = -CN), daqui em diante referenciado com CPT 83, com

citotoxicidade sobre o carcinoma pulmonar de células grandes (não SCLC, H-460). Esta linha tumoral é intrinsecamente resistente à terapia citotóxica e responde apenas moderadamente aos inibidores da topoisomerase I, independentemente da sobre-expressão da enzima alvo. CPT 83 é mais ativa do que o topotecano, tido como um composto de referência global e oferece um melhor perfil farmacológico, também em termos de tolerabilidade, consequentemente, tem um melhor índice terapêutico.

No pedido de patente EP 1044977, há uma descrição de derivados de camptotecina que têm um alquiloxime O-substituído na posição 7, e que têm actividade antitumoral superior à do composto de referência topotecano.

Além disso, estes derivados de camptotecina que têm um grupo imina na posição 7, também exibiram um índice terapêutico melhorado. Destes compostos de uma das substâncias preferidas é 7-t-butiloximinometilcamptotecina (CPT 184). Quando esta substância é preparada como descrito no pedido de patente EP1044977, a partir de uma mistura de solventes contendo etanol e piridina uma mistura dos dois isómeros E e Z é obtida numa proporção de 8:02.

No pedido de patente Europeia No. 040302465 depositado em nome do Requerente a 21 Dezembro 2004, é a descrição de um processo estereosseletivo para a preparação de 7-[(E)-t-butiloximinometil]-camptotecina (também conhecido como gimatecan). De acordo com este processo, o isómero E é sempre obtido numa proporção de 95:5, pelo menos, em comparação com o Isómero Z.

Além disso, também é mostrado no mesmo pedido de patente que este produto pode existir na forma amorfa e em

diferentes formas cristalinas e que estas formas podem ser obtidas utilizando o mesmo processo estereosseletivo com a adição das fases finais de dissolução e re-precipitação, utilizando diferentes misturas de solventes.

Estas diferentes formas cristalinas foram indicadas como forma I, forma II e forma III. O sucesso no desenvolvimento de um medicamento frequentemente também depende da capacidade de encontrar uma formulação estável da substância que permite que ela seja administrada por via oral ou por via parentérica em doses eficazes para o tratamento desejado. Esta capacidade é frequentemente limitada pelas características intrínsecas da substância, como apenas ligeira solubilidade em água.

Por exemplo, no caso dos derivados da camptotecina, quase todos os derivados que retêm a lactona de anel E intactos não são todos prontamente solúveis em água.

Por conseguinte, seria muito útil ser capaz de ter compostos farmacêuticos de libertação imediata, que contêm 7-[(E)-t-butiloximinometil]camptotecina (gimatecan) como o princípio activo.

Este princípio activo, o qual é conhecido por ter uma solubilidade limitada em fluidos biológicos e absorção limitada via oral, pode ser adequadamente formulado para aumentar a biodisponibilidade *in vitro* e *in vivo*. O princípio ativo em questão também tem os problemas de absorção altamente variáveis no tracto gastrointestinal.

A obtenção de uma preparação que esteja imediatamente disponível e rapidamente absorvida, em princípio, poderia

ser conseguida através várias técnicas bem conhecidas, tais como as seguintes:

- 1) a utilização de complexos e compostos baseados em ciclodextrinas e outros polímeros, em que o princípio activo foi carregado através de técnicas que envolvem a dissolução em água ou outros solventes orgânicos, de cominuição a seco ou em solventes orgânicos e/ou de liofilização;
- 2) a utilização de processos de micronização e amorfização do princípio activo;
- 3) o uso de emulsões, microemulsões (A/O, O/A), emulsões múltiplas (A/O/A);
- 4) o uso de processos de salificação, mesmo as extemporâneas, ou de solubilização do próprio princípio ativo e/ou em formulações líquidas tradicionais, tais como xaropes, gotas, soluções, cápsulas de gelatina moles, formas efervescentes;
- 5) a utilização de solventes orgânicos e/ou co-solventes (tal como dioxano, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilisossorbida ou sistemas binários ou múltiplos consistindo em éter monoetilico de dietilenoglicol com polietileno glicóis, com a adição de substâncias tensioactivas não iónicas.

Os compostos ou complexos com dextrinas e outros polímeros são processos caros, muitas vezes difíceis de implementar e não garantem a complexação total do princípio ativo, além disso, a relação entre o princípio activo e o polímero é frequentemente um factor limitativo na preparação de uma forma farmacêutica que pode ser facilmente administrada.

Os processos de micronização, muitas vezes não garantem aumentos significativos nos níveis plasmáticos, por outro

lado aumentam os volumes aparentes dos pós tornando os processos de produção de cápsulas, comprimidos e grânulos muito difíceis.

Apesar de melhorar a biodisponibilidade dos medicamentos, os processos de amorfização produzem efeitos de re-cristalização ao longo do tempo e muitas vezes conduzem a uma menor estabilidade do princípio activo produzindo efeitos negativos sobre a qualidade do medicamento.

Emulsões simples ou múltiplas e/ou microemulsões são frequentemente instáveis e não podem transportar quantidades farmacologicamente activas de medicamento.

Processos de solubilização e/ou salificação formulativa em formas farmacêuticas tradicionais são frequentemente incapazes de solubilizar e/ou melhorar a biodisponibilidade de medicamentos que não são prontamente permeáveis e absorvíveis, como também produtos liofilizados, por causa dos processos de re-precipitação do princípio ativo nos fluidos biológicos, cancelando assim a vantagem de um processo tecnológico capaz de solubilizar o medicamento, sob a forma farmacêutica. Como é necessário para a produção de preparações que são prontamente libertadas e potencialmente com biodisponibilidade melhorada, torna-se importante configurar a preparação de um sistema terapêutico que garante a padronização do estado físico farmacêutico do princípio ativo, para a liberação rápida da forma farmacêutica e reduzir qualquer desvio na linearidade da transferência.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Este objectivo foi atingido em conformidade com a presente invenção, através da formulação de uma simples ou composta matriz anfifílica, possivelmente contendo substâncias tensioactivas e/ou co-solventes.

Os compostos da invenção são caracterizados pela presença de uma fase acelerada da cota de medicamento que, sob condições de imersão continua a ser rápido para completar a solubilização, dispersão e/ou emulsão do sistema que rapidamente se torna o princípio activo disponível no tracto gastrointestinal.

Transporte com sistemas anfifílicos possivelmente formulados com substâncias tensoactivas, co-solventes e outros excipientes, úteis para conferir boas propriedades tecnológicas das formas farmacêuticas criados desta forma, faz com que seja possível aumentar a velocidade de dissolução in vitro e confere propriedades potencialmente melhoradas da biodisponibilidade e menos variabilidade de absorção.

O objectivo da presente invenção é, portanto, proporcionar uma formulação oral de um derivado de camptotecina o que não é facilmente solúvel em água.

Tal como um derivado de camptotecina, que não é facilmente solúvel em água entende-se qualquer um dos compostos avaliados na seção intitulada "Technical basis of the invention". De preferência, este derivado é 7-[(E)-t-butiloximinometil]camptotecina (ou gimatecan) na sua forma amorfa ou em suas formas cristalinas I, II ou III, tal como descrito antes, e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis. Ainda mais preferível é que o gimatecan seja a sua forma cristalina I.

Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são, em caso de átomos de azoto possuindo carácter básico, os sais com ácidos farmaceuticamente aceitáveis, tanto inorgânicos como orgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico, sulfúrico, ácido acético, ou, no caso do grupo ácido, tal como carboxilo, os sais com bases farmaceuticamente aceitáveis, tanto hidróxidos inorgânicos e orgânicos, tais como, por exemplo, hidróxidos alcalinos e alcalino-terrosos, hidróxido de amónio, de amina, também os heterocíclicos.

A invenção proporciona compostos farmacêuticos orais de libertação rápida que contêm 7-[(E)-t-butiloximinometil]camptotecina (gimatecan) como o princípio activo, incluindo uma matriz que consiste em substâncias anfifílicas líquidas ou com um ponto de fusão inferior a 60°C na qual os principais princípios activos são pelo menos parcialmente solúveis e/ou dispersos e/ou englobados.

De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, os compostos da invenção inclui também um componente tensoativo que é compatível com a matriz anfifílica capaz de solubilizar e/ou dispersar-se homogeneamente na matriz anfifílica.

De acordo com uma forma de realização ainda mais preferida, o composto da invenção também inclui um componente que consiste em co-solventes capazes de dispersar na matriz anfifílica tensioactivada ou de ser capaz de transformar-se carregada pela matriz anfifílica, ou tensioactivada ou não, para se obter uma forma sólida, semi-sólida ou líquida.

Quaisquer outros excipientes para melhorar a maquinabilidade da forma farmacêutica podem também estar presente.

Por "substância anfifílica" entende-se uma substância cujas moléculas contêm um hidrofílico e um porção hidrofóbica.

As substâncias anfifílicas que podem ser utilizadas de acordo com a invenção incluem lipídios polares (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) ceramidas, éteres de glicol alquílo tais como éteres de dietilenoglicol imonoetil (Transcutol®), glicerídeos macrogol constituídos por misturas de mono-di e triglicerídeos e de mono e diésteres de polietilenoglicóis e dos ácidos gordos (Gelucire™ 44/14, Gelucire™ 50/14), hidroxiestearato de polietilenoglicóis (Solutol® HS 15), triglicéridos da fracção C8-C10 de óleo de coco (Mygliol®810N), polissorbatos (Tween™20 - Tween™80), fosfatidos (Phosal®), óleo de rícino hidrogenado POE 40 (Cremophor® RH 40), ésteres de mono-oleato de glicerol, linoléicos (Peceol®, Maisine® 35-1), glicéridos glicosilados polinsaturados oleosos, capril-caproil (Labrafil® M 1944, Labrasol®) monolaurato de polietileno-glicóis (Lauroglycol® FCC).

Estas substâncias também podem ser misturadas umas com as outras para se obter uma variedade de fusão ou pontos de amolecimento, isoladamente ou na presença de um princípio activo.

De preferência, a substância anfifílica consiste em glicéridos de macrogol, tais como Gelucire™. É ainda mais preferível que a substância anfifílica se Gelucire™ 44/14, ou seja, o PEG-32 (polietileno-glicóis com um peso molecular médio entre 1305 e 1595 Daltons), laurato de

glicerilo, Gelucire™ 44/14 ou Gelucire™ 50/13, ou seja, o PEG-32 (polietileno-glicóis com um peso molecular médio de entre 1305 e 1595 Daltons), estearato de glicerilo).

As substâncias tensioactivas que podem ser utilizadas de acordo com a invenção, incluem os mesmos fosfatidos e lecitinas (fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, esfingomielinas,), ceras emulsionantes aniónicas e não-aniónicas, lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, polissorbatos, ácidos eólicos, poloxâmeros, sulfossuccinato de sódio, lauril sarcosinato de sódio.

De acordo com uma forma de realização geral da invenção, em primeiro lugar, uma matriz anfifílica que contém um ou mais materiais anfifílicos para a qual uma ou mais substâncias tensioactivas são adicionados à mistura solúvel ou fundida a temperaturas superiores a 60°C, é preparada. A quantidade da substância tensoativa é geralmente não mais do que 10% w/w; de preferência entre 0,1% e 5%.

A esta mistura é possível adicionar de imediato uma quantidade variável de substâncias co-solubilizantes, tais como água, polietileno glicóis, glicerina, até 50% de sorbitol, a quantidade ideal encontra-se compreendida entre 0,1% e 2,5%, para obter uma dispersão homogénea.

O princípio activo pode ser solubilizado e/ou disperso nesta preparação, até uma concentração de entre 0,1% e 50%. A formulação assim obtida pode ser usada para encher cápsulas de gelatina dura ou mole.

De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, o referido composto farmacêutico está contido no

disco As cápsulas de gelatina, tais como os Licaps®, cápsulas ou cápsulas de gelatina mole, cápsulas softgel.

O objecto da presente invenção é também o método de preparação do produto composto farmacêutico supramencionado e das cápsulas correspondentes.

Os compostos da invenção podem ser obtidos por um método que consiste nas seguintes fases:

a) Em primeiro lugar os excipientes anfifílicos semi-sólidos são possivelmente trazidos para o ponto de fusão acima de 60°C, ou um ou mais excipientes anfifílicos semi-sólidos são misturados trazendo-as ao ponto de fusão até uma solução e/ou dispersão homogénea que é obtida por sua vez à temperatura ambiente torna-se semi-sólida ou sólida. Para estes excipientes, que tenham sido feitos líquidos por meio de fusão ou que já eram naturalmente líquidos à temperatura ambiente, é possível adicionar excipientes tensoativos, nesta ou noutras fases, até que uma dispersão homogénea seja obtida.

b) Para a matriz anfifílica tensioactivada obtida no ponto (a) o princípio ativo é solubilizado, dispersado e/ou englobado para se obter uma solução homogénea e/ou dispersa.

c) para o sistema obtido no ponto (b) é possível adicionar diversas quantidades de co-solventes, tais como água, polietileno glicóis, glicerina, sorbitol para se obter uma dispersão homogénea. O sistema obtido desta forma pode ser carregado nas cápsulas de gelatina dura ou mole, de modo a se obter uma formulação que pode ser líquida, sólida ou semi-sólida no interior da cápsula.

d) Para os sistemas assim obtidos na alínea c), excipientes com diferentes funções podem ser adicionadas

para converter qualquer líquido ou formulações semi-sólidas numa fase completamente sólida para a preparação de cápsulas, comprimidos, grânulos, microgrânulos e saquetas. Estes excipientes funcionais podem ser silícicas, celulosas, amidos, açúcares, polivinilpirrolidonas, metacrilatos e os agentes mais comuns de alisamento, agentes anti-aglomeração, lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco.

e) outros adjuvantes podem ser seleccionados a partir de conservantes (parabenos, cloreto de benzalcónio) ácidos/bases minerais e orgânicos, anti-oxidantes ("hidroxianisol butilado", BHA, e o composto relacionado "hidroxitolueno butilado" BHT) ou estabilizantes ("ácido etilenodiaminotetracético", EDTA).

Um modo alternativo para a preparação de uma forma farmacêutica pode ser usar a matriz anfifilica semi-sólida ou líquida como elemento de granulação. Uma vez que tenha sido levado ao ponto de fusão esta matriz contém as substâncias tensioactivas, solubilizada ou dispersas, e com o princípio ativo para uma cota de percentagem da formulação. Para estes excipientes foram primeiro adicionados a parte restante do princípio activo para se obter um composto sólido pronto a ser dividido em cápsulas, saquetas ou convertidos em comprimidos com a adição de adjuvantes adequados, tais como silícicos, celulosas microcristalinas amidas e lubrificantes. A matriz anfifilica semi-sólida por arrefecimento, e com o auxílio de um processo de extrusão e/ou granulação ajuda a compactar a formulação até que um microgrânulo ou grânulo maquinável ou trabalhável é facilmente obtido. Um possível processo de granulação a seco ou molhado pode ser utilizado para produzir a forma farmacêutica final.

A matriz anfifílica contendo eventualmente as substâncias tensioactivas podem conter toda a parte activa farmacologicamente do princípio activo directamente na solução e/ou suspensão e/ou numa dispersão.

Para mais excipientes com diferentes funções podem ser adicionados para converter quaisquer formulações líquidas ou semi-sólidas completamente na fase sólida para a preparação de cápsulas, comprimidos, grânulos, microgrânulos e saquetas. Estes excipientes funcionais podem ser silícicos, celulosos, amidos, açúcares, polivinilpirrolidonas, metacrilatos e os agentes mais de alisamento mais comuns, agentes anti-aglomeração, lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco.

Os compostos da presente invenção podem, eventualmente, incluir um revestimento gastro-solúvel ou gastro-resistente com os derivados de celulose e/ou polímeros ácido metacrílicos.

As cápsulas, microgrânulos e/ou comprimidos podem ser submetidos a processos de revestimento conhecidos com películas gastro-protegidas ou gastro-solúveis com celulose e polímeros do ácido metacrílico.

Em termos de características de dissolução, estas formulações, quando em contacto com água ou fluidos aquosos existe uma dispersão imediata, solubilização e/ou emulsão do sistema que contém o princípio formulado desta forma. As substâncias tensioactivas e os co-solventes presentes na estrutura anfifílica promovem a molhabilidade do sistema e a passagem para a solução dos princípios activos que

conduzem a um aumento potencial na absorção no tracto gastrointestinal.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção em maior detalhe.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

549,9 g de Gelucire™ 44/14 (PEG-32 laurato de glicerilo (amarelo pálido)), foi carregado no aparelho de fusão e trazida para o ponto de fusão a uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

Para a massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até uma solução/dispersão homogénea seja obtida.

A mistura assim obtida foi deixada sob agitação a uma temperatura de, pelo menos, 55°C durante pelo menos 15 minutos; em seguida, as cápsulas de gelatina dura em forma de 0 ou duplo 0 foram preenchidos usando uma seringa de distribuição, até um peso de 550 mg ser alcançado por cápsula individual.

Em seguida, a parte superior da cápsula foi colocada no corpo da cápsula para a fechar e foi selada com um vedante que envolve um sistema de 50% de etanol e de jacto de água e, em seguida, aquecidos em ar quente até que as cápsulas finais, cada qual contendo uma dose de 0,1 mg sejam obtidas.

As cápsulas obtidas desta maneira exibiram uma libertação in vitro não inferior a 80% após 30 minutos de acordo com o método descrito em USP/NF.

Utilizando a mesma abordagem e reduzindo a quantidade de Gelucire™ 44/14 cápsulas proporcionalmente nas várias dosagens foram obtidas (0,1 mg - 0,25 mg - 0,5 mg).

Para as cápsulas de 1 mg, a quantidade de Gelucire™ 44/14 foi aumentado para 809 mg por cápsula para um peso total de 810 mg.

Matérias-primas	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
Gimatecan	0.1 mg	0.25mg	0.5 mg	1 mg
Gelucire™ 44/14	549.9 mg	549.75	549.5mg	809 mg
Total	550 mg	550g	550 mg	810 mg

Outros compostos que substituem o Gelucire™ 44/14 com outros veículos anfifílicos foram preparadas subsequentemente mantendo a quantidade de excipientes constante.

Os diferentes compostos são descritos abaixo.

As matérias-primas INN/ Nome Comercial	Composição química/nome químico	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg
gimatecan	7-[(E)-t-butilo-ximinometil]camptotecina	0.1mg	0.25mg	0.5mg
Mygliol® 810 N	Os triglicéridos da fracção C8-C10 de óleo de coco (incolor)	549.9mg	549.75	549.5mg
Transcutol®	Éter monoetílico de dietilenoglicol incolor)	549.9mg	549.75	549.5mg

Tween™ 80	Polissorbato 80 (amarelo)	549.9mg	549.75.	549.5mg
Phosal®	Fosfatídeos/proliposomes (amarelo pálido/Visc.)	549.9mg	549.75	549.5mg
Cremophor® RH40	Óleo de rícino hidrogenado POE 40 (branco semi-sólido)	549.9mg	549.75	549.5mg
Peceol®	Ésteres de glicerol (monooleato de glicerol (amarelo)	549.9mg	549.75	549.5mg
Maisine® 35-1	Ésteres de glicerol (glicéridos linoléico) (incolor)	549.9mg	549.75	549.5mg
Labrafil® M 1944	glicéridos glicosilados insaturados (oleosos) (incolor)	549,9mg	549.75	549.5mg
Gelucire™ 50/13	estearato de glicerilo PEG-32	549.9mg	549.75	549.5mg
Labrasol®	glicéridos glicosilados insaturados (capril-caproil) (amarelo-pálido)	549.9mg	549.75	549.5mg
Lauroglycol® FCC	monolaurato de polietilenoglicol (incolor)	549.9mg	549.75	549.5mg
Solutol® H 15	660 12 – hidroxistearato polietilenoglicol (pasta amarela esbranquiçada)	549.9mg	549.75	549.5mg
Total		550mg	550mg	550mg

EXEMPLO 2

48,9 g de Gelucire™ 44/14 foi carregado para o aparelho de fusão e trazido para o ponto de fusão a uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

Para a massa fundida foram adicionados, sob agitação vigorosa, em primeiro lugar 1 g de BHT ou BHA, em seguida, 0,1 g de gimatecan até uma obtida uma solução/dispersão homogênea tenha sido obtida.

A mistura assim obtida foi deixada sob agitação, a uma temperatura de pelo menos 55°C, durante pelo menos 15 minutos, e, depois, as cápsulas de gelatina dura em forma de 0 ou de duplo 0 foram preenchidas usando uma seringa de

distribuição, até um peso de 550 mg, que foi atingido por cápsula individual.

Em seguida, a parte superior da cápsula foi colocada no corpo da cápsula para a fechar e foi selada com um sistema vedante que envolve 50% de etanol e jacto de água e em seguida aquecidos em ar quente até que cada uma das cápsulas finais contendo 0,1 mg de dose tenham sido obtidas.

As cápsulas obtidas desta maneira exibiram uma libertação in vitro não inferior a 80% após 30 minutos de acordo com o método descrito em USP/NF.

Utilizando a mesma abordagem e reduzindo a quantidade de Gelucire™ 44/14 cápsulas proporcionalmente nas várias dosagens foram obtidas (0,1 mg - 0,25 mg - 0,5 mg).

Para cápsulas de 1 mg, a quantidade de Gelucire™ 44/14 foi aumentada para 809 mg por cápsula para um peso total de 810 mg.

Matérias-primas	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
Gimatecan	0.1 mg	0.25mg	0.5 mg	1 mg
Gelucire™ 44/14	549.9 mg	549.75	549.5mg	809 mg
BHT/BHA	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Total	550 mg	550g	550 mg	810 mg

EXEMPLO 3

499,9 g de Gelucire™ 50/13 foi carregado para o aparelho de fusão e trazido para o ponto de fusão a uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

Para a massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até uma solução/dispersão homogênea ter sido obtida.

À mistura assim obtida, ainda, sob agitação vigorosa, adicionou-se 5 g de lauril sulfato de sódio e 45 g de polietilenoglicol 1000 anteriormente trazido para o ponto de fusão.

A mistura assim obtida foi deixada sob agitação, a uma temperatura de pelo menos 55°C, durante pelo menos 15 minutos, e, depois, as cápsulas de gelatina dura em forma de O ou de duplo O foram preenchidos usando uma seringa de distribuição, até um peso de 600 mg, ter sido alcançado por cada cápsula individual.

Em seguida, a parte superior da cápsula foi colocada no corpo da cápsula para a fechar e foi selada com um vedante que envolve um sistema de etanol a 50% e de jacto de água e, em seguida, aquecidos em ar quente até que as cápsulas finais foram obtidos.

As cápsulas obtidas desta maneira exibiram uma libertação in vitro não inferior a 80% após 30 minutos de acordo com o método descrito em USP/NF.

Utilizando a mesma abordagem e reduzindo a quantidade de Gelucire™ 50/13 cápsulas proporcionalmente nas várias As dosagens foram obtidos (0,1 mg - 0,25 mg - 0,5 mg).

Para cápsulas de 1 mg, a quantidade de Gelucire™ 44/14 foi aumentado para 809 mg por cápsula para um peso total de 810 mg.

Matérias-primas	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
Gimatecan	0.1 mg	0.25mg	0.5 mg	1 mg
Gelucire™ 50/13	549.9 mg	549.75	549.5 mg	759 mg
lauril sulfato de sódio	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
PEG 1000	45 mg	45 mg	450 mg	45 mg
Total	600 mg	600 g	600 mg	810 mg

EXEMPLO 4

500 g de Gelucire™ 44/14 e 39 g de Solutol® HS 15 foi carregado para o aparelho de fusão e foi trazido para o ponto de fusão a uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

Para a massa fundida adicionou-se, sob vigorosa agitação, 1 g de gimatecan até que uma solução/dispersão homogênea foi obtida.

À mistura assim obtida, ainda, sob agitação vigorosa, foram adicionados 5 g de lauril sulfato de sódio e 5 g de polietileno glicol 1000.

A mistura assim obtida foi deixada sob agitação, a uma temperatura de pelo menos 55°C, durante pelo menos 15 minutos, e, depois, as cápsulas de gelatina dura em forma de O ou de duplo O foram preenchidos usando uma seringa de distribuição, até um peso de 550 mg, ter sido alcançado por cápsula individual.

De seguida, a parte superior da cápsula foi colocada no corpo da cápsula para a fechar tendo sido selada por um sistema vedante que envolve 50% de etanol e de jacto de

água e, em seguida, aquecidos em ar quente até que as cápsulas finais sejam obtidas.

As cápsulas obtidas desta maneira exibiram uma libertação in vitro não inferior a 75% após 45 minutos de acordo com o método descrito em USP/NF.

EXEMPLO 5

509,9 g de Gelucire™ 44/14 foi carregado para o aparelho de fusão e trazido para o ponto de fusão a uma temperatura de entre 55°C e 65°C, à qual foram adicionados 5 g de éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol®).

Para a massa fundida foi adicionada, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até uma solução/dispersão homogênea ter sido obtida.

À mistura assim obtida, ainda, sob agitação vigorosa, foram adicionados 5 g de Peceol® e 30 g de Labrasol®.

A mistura assim obtida foi deixada sob agitação, a uma temperatura de pelo menos 55°C, durante pelo menos 15 minutos, e, depois, as cápsulas de gelatina dura em forma de 0 ou de duplo 0 foram preenchidas usando uma seringa de distribuição, até um peso de 580 mg, ser atingido por cápsula individual.

Em seguida, a parte superior da cápsula foi colocada no corpo da cápsula para a fechar e foi selada com um sistema vedante que envolve 50% de etanol e jacto de água, em seguida, aquecidos em ar quente até que as cápsulas finais foram obtidas.

As cápsulas obtidas desta maneira exibiram uma libertação in vitro não inferior a 75% após 45 minutos numa banho de dissolução contendo 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N, com uma pá rotativa a 50 rpm.

EXEMPLO 6

100 g de Gelucire™ 44/14 foram carregados para um misturador/aparelho de fusão e trazido para o ponto de fusão a uma temperatura entre 55°C e 65°C, juntamente com 5 g de Solutol® HS15.

Para a massa fundida foi adicionada, sob agitação vigorosa, 0,5 g de gimatecan até uma solução/dispersão homogênea ter sido obtida.

À mistura assim obtida, ainda, sob agitação vigorosa, adicionou-se 4 g de sulfato de dodecilo de sódio.

499 g de celulose microcristalina, juntamente com mais 0,5g de gimatecan foram carregados num granulador/homogeneizador. Mistura apropriada foi realizada durante pelo menos 15 minutos.

A massa fundida preparada anteriormente foi adicionada ao granulador que contém a celulose microcristalina e o gimatecan e o conjunto foi misturado até grânulos homogêneos terem sido formados.

Os grânulos obtidos foram descarregados e após a normalização foram carregados no misturador ao qual se adicionou cerca de 100 g de celulose microcristalina, 0,5 g de estearato de magnésio e 0,5 g de sílica coloidal.

Depois de ter misturado a mistura durante 5 minutos, a mistura final foi transformada em comprimidos de peso final de 710 mg/por comprimido. Os comprimidos obtidos deste modo, sujeitos a testes de dissolução, num ambiente gástrico simulado, exibiu uma libertação do princípio activo não inferior a 75% após 45 minutos.

EXEMPLO 7

50 g de di Gelucire™ 50/14 foram carregados para um misturador/aparelho de fusão e trazido para o ponto de fusão a uma temperatura entre 60°C e 65°C.

À massa fundida foi adicionada, sob agitação vigorosa, 0,5 g de gimatecan até uma solução/dispersão homogénea ter sido obtida.

À mistura assim obtida, ainda, sob agitação vigorosa, adicionou-se 4 g de lecitina de soja.

405 g de lactose mono-hidrato juntamente com um adicional de 0,5 g de gimatecan foram carregados num granulador/homogeneizador. Mistura apropriada foi realizada durante pelo menos 15 minutos.

A massa fundida preparada anteriormente foi adicionada ao granulador contendo lactose e gimatecan e todo foi misturado até grânulos homogéneos terem sido formados.

Os grânulos obtidos foram descarregados e após a normalização foram carregados num misturador ao qual foram adicionados cerca de 174 g de celulose microcristalina, 1 g de estearato de magnésio e 25 g de sílica coloidal.

Depois de ter misturado a mistura durante 5 minutos, a mistura final foi transformada em comprimidos de peso final de 660 mg/comprimido. Os comprimidos obtidos deste modo, sujeitos a testes de dissolução, num ambiente gástrico simulado, exibiu uma libertação do princípio activo não inferior a 80% após 45 minutos.

29-05-2013

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica de libertação imediata para utilização oral, contendo 7-[(E)-t-butiloximinometil]-camptotecina (gimatecan) como princípio activo e que inclui uma matriz que consiste de substâncias anfifílicas líquidas com ponto de fusão inferior a 60°C, em que o princípio activo é pelo menos parcialmente dissolvido e/ou disperso e/ou englobado.
2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o gimatecan se encontra na forma cristalina I.
3. Formulação farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 ou 2, que inclui ainda um componente tensoativo compatível com a matriz anfifílica solúvel e/ou dispersível homogeneamente na matriz anfifílica.
4. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, incluindo também os co-solventes dispersáveis na matriz anfifílica tensioactivada.
5. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz anfifílica é seleccionada do grupo que contém: lípidos polares, ceramidas, éteres de glicol alquilo, glicerídeos macrogol, hidroxiestearato polietileno glicóis, triglicéridos da fracção de óleo de coco C₈-C₁₀, polissorbatos, fosfatídeos, hidrogenados óleo de rícino, ésteres de glicerol monoleato, linoléicos, glicéridos poliglicosilados polinsaturados oleosos, capril-caproil, monolaurato polietileno glicóis e suas misturas.

6. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz anfifílica é um Gelucire™.

7. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o componente tensoativo é escolhido do grupo contendo: fosfatidos e lecitinas, ceras emulsionantes aniónicas e não-iónicas, lauril sulfato de sódio, dodecilsulfato de sódio, polissorbatos, ácidos eólicos, poloxâmeros, sulfossuccinato de sódio e lauril sarcosinato de sódio, e está presente numa quantidade de não mais do que 10% em peso.

8. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o princípio activo está presente em uma quantidade compreendida entre 0,1% e 50%.

9. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em forma líquida, semi-sólida ou sólida.

10. Cápsula que contém a formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

11. Cápsula de acordo com a reivindicação 10 em gelatina mole ou dura.

12. Processo para a preparação das formulações das reivindicações 1 a 9, que inclui a solubilização total ou parcial, suspensão, dispersão ou englobalização do princípio activo com a matriz anfifílica a temperaturas superiores a 60°C.

13. Processo para a preparação da cápsula de acordo com as reivindicações 10 ou 11, que inclui a adição da formulação farmacêutica das reivindicações 1 a 9 para uma das duas cavidades da cápsula aberta e selagem da cápsula.

29-05-2013