



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 319 929**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06761981 .7**

(96) Fecha de presentación : **07.06.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1922061**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

(54) Título: **Formulación farmacéutica sólida oral del inhibidor de tubulina indibulina.**

(30) Prioridad: **14.06.2005 US 151459**

(73) Titular/es: **ZIOPHARM ONCOLOGY, Inc.**
One First Avenue
Paris Building Nr. 34, Navy Yard Plaza
Boston, Massachusetts 02129, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.05.2009

(72) Inventor/es: **Roessler, Berthold;**
Raab, Gerhard y
Reissmann, Thomas

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.05.2009

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 319 929 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica sólida oral del inhibidor de tubulina indibulina.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica específica para la administración oral del inhibidor de tubulina indibulina, poco soluble y por ello de escasa biodisponibilidad, y a un procedimiento para su producción.

10 Antecedentes de la invención

Durante la mitosis se replica un ADN de la célula y después se divide en dos células nuevas. El proceso de separación de los cromosomas recién replicados en las dos células en formación implica fibras fusiformes construidas con microtúbulos, que están formados a su vez por cadenas largas de subunidades proteínicas más pequeñas denominadas 15 tubulinas. Los microtúbulos fusiformes se unen a los cromosomas replicados y empujan una copia a cada lado de la célula en división. Sin estos microtúbulos, la división celular sería imposible.

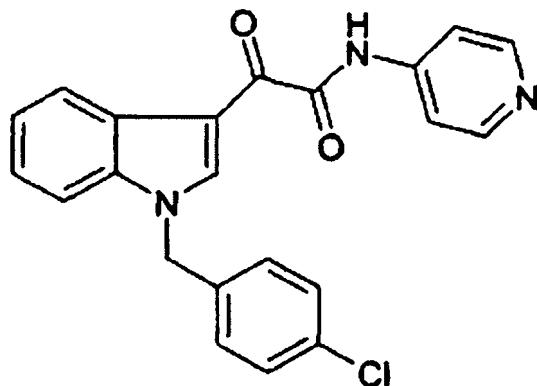
Por consiguiente, los microtúbulos se encuentran entre los objetivos subcelulares más importantes de la quimioterapia anticancerosa, ya que están presentes en todas las células y son necesarios para las funciones mitóticas, de 20 interfase y de mantenimiento celular (por ejemplo para el transporte intracelular, el desarrollo y mantenimiento de la forma celular, la movilidad celular y posiblemente la distribución de moléculas en las membranas celulares). Los compuestos que interactúan con la tubulina pueden interferir en el ciclo celular provocando la precipitación y el secuestro 25 de tubulina, interrumpiendo así muchas funciones biológicas importantes que dependen de las clases microtubulares de orgánulos subcelulares. Por ello, estos compuestos pueden inhibir potencialmente la proliferación de líneas celulares tumorales derivadas de diversos órganos. Véase, por ejemplo, Bacher y col. (2001), *Pure Appl. Chem.* 73:9 1459-1464 y Rowinsky & Donehower (1991) *Pharmac. Ther.* 52:35-84.

Por consiguiente, unas entidades químicas sintéticas nuevas, de moléculas pequeñas, que se unan a la tubulina, pero que no sean un sustrato de las bombas transmembrana ni interfieran con la función de los microtúbulos axonales, 30 aumentarían en gran medida el índice terapéutico en el tratamiento de tumores malignos.

Actualmente se está evaluando una serie de moléculas sintéticas que se unen a la tubulina en la etapa preclínica o en etapas clínicas tempranas. Entre estas se encuentra el compuesto sintético *N*-(piridin-4-il)-[1-(4-clorobencil)indol-3-il]gioxilamida, llamado indibulins (INN), que tiene la fórmula C₂₂H₁₆ClN₃O₂ y la siguiente estructura:

35

40



45

50

La indibulina es un inhibidor de tubulina de moléculas pequeñas sintético con una actividad antitumoral significativa *in vitro* e *in vivo*. Desestabiliza los microtúbulos en células tumorales y también en un sistema libre de células. El 55 sitio de unión de la indibulina no parece superponerse con los sitios de unión de la tubulina de los agentes desestabilizadores de microtúbulos vincristina y colchicina, bien caracterizados. Además, la molécula bloquea selectivamente el progreso del ciclo celular en la metafase.

60 *In vitro*, la indibulina ejerce una actividad antitumoral significativa contra diversos tumores malignos (por ejemplo de próstata, cerebro, pecho, páncreas y colon). La indibulina tiene una alta eficacia antineoplásica *in vivo* en animales. En base a su mecanismo de acción, se espera que se dirija a todos los tipos de tumores sólidos. También se espera que 65 presente efectos antiasmáticos, antialérgicos, inmunosupresores e inmunomoduladores. En la experimentación con animales no se ha hallado hasta la fecha ningún síntoma neurológico. En experimentos preclínicos con roedores, los animales toleraron muy bien el compuesto a dosis altamente eficaces. Otra ventaja para el desarrollo consiste en su facilidad de síntesis, a diferencia de otros compuestos inhibidores de la tubulina.

La indibulina se obtiene mediante síntesis química en forma de un polvo cristalino blanco. Su solubilidad en disolventes hidrófilos es escasa, por ejemplo es prácticamente insoluble en agua, metanol, etanol o 2-propanol. Debido

a estas propiedades, la biodisponibilidad de la indibulina pura es muy baja. Esto también es aplicable a las formas de dosificación farmacéutica comunes de la indibulina, por ejemplo en polvo, gránulos, pastillas o cápsulas.

Sí muestra suficiente solubilidad en diversos disolventes orgánicos, por ejemplo dimetilformamida, sulfóxido de 5 dimetilo y N-metilpirrolidona, pero estos disolventes orgánicos, debido a su toxicidad, no pueden ser utilizados para la administración a humanos.

Algunos ácidos orgánicos altamente concentrados (aproximadamente > 50% p/v), por ejemplo ácido acético o 10 ácido láctico, son disolventes relativamente buenos para la indibulina.

10 Ya se conocen diversas tecnologías probadas para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles:

- i). Micronización del ingrediente activo y formulación en formas de dosificación orales, por ejemplo suspensiones, cápsulas o pastillas [lit.: R. Voigt, Lehrbuch der Pharm. Tech.; Hagers Handbuch, Tomo 2, Cap. 12.2; 15 Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie]. Sin embargo, en el caso de la indibulina, estos tipos de formulación conducen a una biodisponibilidad relativamente baja e insuficiente y, en consecuencia, a niveles plasmáticos bajos y a una falta de eficacia.
- ii). Disolución o suspensión en disolventes orgánicos y agentes tensioactivos [lit.: R. Voigt, Lehrbuch der Pharm. Tech.; Hagers Handbuch, Tomo 2, Cap. 12.2; Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie]. El uso de agentes tensioactivos conduce a un aumento de la biodisponibilidad en ensayos con 20 animales, pero en todos los casos la formulación era inaceptable para uso en humanos debido a la gran cantidad de excipiente necesaria.
- iii). Preparación de suspensiones coloidales, suspensiones de nanopartículas o suspensiones de micropartículas. 25 Por ejemplo, la sustancia se tritura a un tamaño de nanopartículas utilizando fuerzas de alta cizalla, o la sustancia se disuelve y después se precipita en una mezcla de disolventes. Para la estabilización con frecuencia se añaden agentes tensioactivos y/o sales. Además, la viscosidad de la suspensión se puede modificar para reducir la sedimentación [véase también la patente US n° 4,826,689]. Sin embargo, la producción y el procesamiento de este tipo de formulación farmacéutica son sumamente complejos.
- iv). Preparación de una solución bebible de indibulina. Se sabe que se puede preparar y administrar por vía oral 30 una solución sobresaturada de indibulina en ácido láctico [véase también DE 2004 031538.8]. Esta solución ha de ser recién preparada antes de la administración por motivos de estabilidad. Una solución de este tipo presenta una buena biodisponibilidad de indibulina, pero, debido a la concentración relativamente alta de ácido láctico (del 5 al 10% p/v), la cantidad que puede ser administrada es limitada a causa de su sabor y de los efectos secundarios. Dado que la concentración de la solución lista para el uso es de aproximadamente 1 mg/ml en ácido láctico al 10%, el volumen administrable se limita a aproximadamente 60 a 80 ml.

40 Por consiguiente, existe una gran necesidad de una nueva formulación farmacéutica de indibulina que muestre una mayor biodisponibilidad para la indibulina sin presentar las desventajas del estado anterior de la técnica arriba mencionadas. Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar una nueva formulación farmacéutica que muestre una mayor biodisponibilidad para la sustancia indibulina pura. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método correspondiente para la producción de dicha formulación farmacéutica.

45 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de indibulina para administración oral que comprende un granulado que contiene indibulina micronizada a un tamaño de partícula inferior a 20 μm en como mínimo 50 un 99% en volumen de las partículas, como mínimo un agente tensioactivo hidrófilo y uno o más excipientes de encapsulación adicionales. Además, la presente invención se refiere a una pastilla preparada utilizando dicha formulación farmacéutica y a una cápsula rellena de dicha formulación farmacéutica, respectivamente.

La composición farmacéutica de indibulina según la presente invención se basa en la micronización de indibulina 55 combinada con un procedimiento de granulación empleando un agente tensioactivo hidrófilo (por ejemplo polisorbato, poloxámero, cremophor) y excipientes de encapsulación comunes (por ejemplo celulosa, almidón, dióxido de silicio altamente disperso, etc.). Esto conduce a una biodisponibilidad suficiente y, en consecuencia, a niveles plasmáticos eficaces, lo que constituye una mejora significativa en la formulación del medicamento de indibulina, difícilmente soluble. La biodisponibilidad lograda con la formulación farmacéutica de indibulina según la presente invención es 60 considerablemente mayor que la de una cápsula o pastilla ordinaria hecha de indibulina micronizada. Corresponde al mismo nivel encontrado en una solución bebible de ácido láctico pero sin las desventajas de la dosificación limitada de esta formulación.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención se proporciona un proceso para producir dicha formulación farmacéutica, que incluye los pasos consistentes en micronizar la indibulina a un tamaño de partícula inferior a 20 μm en más de un 99% en volumen de las partículas y mezclar homogéneamente la indibulina micronizada con como mínimo un agente tensioactivo hidrófilo y excipientes de encapsulación adicionales.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de indibulina para la administración oral, que comprende un granulado que contiene indibulina micronizada con un tamaño de partícula inferior a $20\text{ }\mu\text{m}$ en como mínimo un 99% en volumen de las partículas, como mínimo un agente tensioactivo hidrófilo y uno o más excipientes de encapsulación. Preferentemente, la indibulina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a $10\text{ }\mu\text{m}$ en como mínimo un 90% en volumen de las partículas. De forma especialmente preferente, la indibulina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a $10\text{ }\mu\text{m}$ en como mínimo un 99% en volumen de las partículas. De forma incluso más preferente, la indibulina micronizada tiene un tamaño de partícula medio de entre 2 y $4\text{ }\mu\text{m}$.

En una realización preferente de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende indibulina en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 50% en peso, el agente o los agentes tensioactivos hidrófilos en una cantidad de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10% en peso y uno o más excipientes de encapsulación en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 80% en peso, siendo la suma de los tres componentes siempre del 100% en peso de dicha formulación farmacéutica.

El agente tensioactivo hidrófilo no está sometido a ninguna limitación particular, siempre que pueda actuar como un agente tensioactivo aceite-en-agua. Preferente el agente o los agentes tensioactivos hidrófilos se seleccionan de entre el grupo consistente en polisorbatos, poloxámeros, cremophores y polialquilenglicos. Se puede emplear cualquier tipo de polisorbato, pero el polisorbato se selecciona en particular entre polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o polisorbato 80, de forma especialmente preferente polisorbato 80. También se puede emplear cualquier tipo de poloxámero. Los poloxámeros son polímeros de bloques similares a agentes tensioactivos que tienen una parte central polipropilenglicol conectada por ambos extremos con una parte macrogol. Los poloxámeros típicos adecuados para la presente invención son los poloxámeros 188 y 407, en particular poloxámero 188. Los cremophores son emulsionantes no iónicos obtenidos provocando la reacción de óxido de etileno con aceite de ricino, en particular en una proporción molar de aproximadamente 35 moles a 1 mol. Otros nombres comunes son aceite de ricino polyoxyethyleneglycerol-triricinoleate 35 o polyoxyl 35. Un cremophor típico es por ejemplo Cremophor® EL, suministrado por BASF AG, Alemania.

Como excipientes de encapsulación adecuados para la presente invención se pueden utilizar los excipientes de encapsulación comunes en la técnica. En particular, estos excipientes de encapsulación pueden incluir celulosa, como celulosa microcristalina o un derivado de la misma, gelatina, almidón, en particular almidón de maíz, y dióxido de silicio altamente disperso (Aerosil). Típicamente, los excipientes de encapsulación comprenden una mezcla de celulosa microcristalina, gelatina, almidón de maíz y Aerosil. Por ejemplo, el almidón de maíz y la celulosa microcristalina pueden servir como masa de carga y degradantes. El dióxido de silicio altamente disperso (Aerosil) hace que la masa sea fluida. La gelatina se emplea normalmente como adhesivo para obtener gránulos homogéneos.

En una realización preferente de la presente invención, los gránulos que constituyen dicha formulación farmacéutica están recubiertos por una fase exterior compuesta por una mezcla que incluye almidón, en particular almidón de maíz, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio. Esta fase exterior permite la encapsulación adecuada de los gránulos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una pastilla preparada utilizando la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Otro aspecto más de la presente invención se refiere a una cápsula rellena de dicha formulación farmacéutica. Por consiguiente, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede utilizar adecuadamente como masa para llenar cápsulas. Dicha cápsula puede consistir en particular en una cápsula de gelatina dura de tamaño 1 ó 2 (Ph. Eur.).

En una cápsula de este tipo de acuerdo con la presente invención, la cantidad de indibulina como ingrediente farmacéuticamente activo oscila preferentemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 10 mg, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 mg, de forma incluso más preferente dicha cantidad es de aproximadamente 50 mg por cápsula.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para producir dicha formulación farmacéutica, que incluye los pasos consistentes en micronizar la indibulina a un tamaño de partícula inferior a $20\text{ }\mu\text{m}$ en más de un 99% en volumen de las partículas y mezclar homogéneamente la indibulina micronizada con como mínimo un agente tensioactivo hidrófilo y excipientes de encapsulación. Preferentemente, la indibulina se microniza mediante molienda en un molino de chorro.

En una realización preferente de la presente invención, la indibulina micronizada se mezcla homogéneamente con almidón de maíz, celulosa microcristalina y Aerosil para obtener una mezcla de polvo, disolviendo simultáneamente gelatina y polisorbato en agua depurada, y a continuación la mezcla de polvo se humedece con la solución de gelatina-polisorbato para obtener un granulado homogéneo mediante tamizado a través de un tamiz de 0,8 mm.

El proceso de acuerdo con la presente invención puede comprender además el paso consistente en encapsular los gránulos mezclándolos con una mezcla formadora de una fase exterior, que se obtiene a su vez mezclando almidón de maíz, Aerosil y estearato de magnesio.

ES 2 319 929 T3

Además, el proceso de acuerdo con la presente invención también puede comprender el paso consistente en introducir la formulación farmacéutica en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 ó 2 (Ph. Eur.) o, alternativamente, la formulación farmacéutica se procesa a continuación para producir pastillas.

5 Las figuras muestran:

La Figura 1 muestra el resultado de un estudio de biodisponibilidad en humanos mediante tratamiento con una formulación de acuerdo con la presente invención primero en ayunas y más tarde, para el segundo tratamiento, después de comer (véase el Ejemplo 6 más abajo).

10 La Figura 2 muestra datos de dicho estudio de biodisponibilidad de un paciente que fue tratado en primer lugar después de comer y más tarde en ayunas (véase el Ejemplo 6 más abajo).

15 La Figura 3 muestra el nivel plasmático de 5 pacientes tratados bien con la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención tal como se obtiene en el Ejemplo 1 mostrado más abajo, o bien con la solución berible (Ejemplo 4) para comparar (véase el Ejemplo 7 más abajo).

Ejemplos

20 La invención se describe más detalladamente en los siguientes ejemplos sin que por ello quede limitada a los mismos.

25 Ejemplo 1

Formulación de cápsulas con un contenido de 50 mg de indibulina

La indibulina se muele en un molino de chorro para aumentar la superficie específica del fármaco. El tamaño de 30 partícula resultante debería ser inferior a 10 μm en más de un 90% (volumen) de las partículas, con un tamaño medio de aproximadamente 2 a 4 μm .

La indibulina micronizada se mezcla homogéneamente con almidón de maíz, celulosa microcristalina y Aerosil. Paralelamente se disuelve gelatina y polisorbato en agua depurada. Después, la mezcla de polvo se humedece con la 35 solución de gelatina-polisorbato para obtener un granulado homogéneo mediante tamizado a través de un tamiz de 0,8 mm.

Para posibilitar la encapsulación, los gránulos se mezclan con una fase exterior de la masa de cápsula, que se obtiene mezclando almidón de maíz, Aerosil y estearato de Mg.

40 Después, la masa de carga de la cápsula completa se introduce en cápsulas de gelatina dura de tamaño 2 (Ph. Eur.).

Composición por unidad (cápsula)

45 Granulado

Indibulina	50,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Aerosil	3,0 mg
Gelatina	2,5 mg
Polisorbato 80	5,0 mg
Celulosa microcristalina	45,0 mg
Agua depurada (USP, EP)	c.s.p.

60 Fase exterior

Almidón de maíz	10,0 mg
Aerosil	2,5 mg
Estearato de Mg	2,0 mg

ES 2 319 929 T3

Ejemplo 2

Formulación de cápsulas con un contenido de 100 mg de indibulina

- 5 La producción de cápsulas con un contenido de 100 mg de indibulina se lleva a cabo tal como se describe en el Ejemplo 1, pero con una composición ligeramente diferente por unidad.

Composición por unidad (cápsula)

10 Granulado

15	Indibulina	100,0 mg
	Almidón de maíz	80,0 mg
20	Aerosil	6,0 mg
	Gelatina	5,0 mg
	Polisorbato 80	10,0 mg
25	Celulosa microcristalina	90,0 mg
	Agua depurada (USP, EP)	c.s.p.

25 Fase exterior

30	Almidón de maíz	20,0 mg
	Aerosil	5,0 mg
	Estearato de Mg	4,0 mg

35	Cápsulas de gelatina dura tamaño 1	1
----	------------------------------------	---

Ejemplo 3

Formulación de cápsulas con un contenido de 50 mg de indibulina utilizando un poloxámero

40 Composición por unidad (cápsula)

45 Granulado

50	Indibulina	50,0 mg
	Almidón de maíz	40,0 mg
55	Aerosil	3,0 mg
	Gelatina	2,5 mg
	Poloxámero 188	5,0 mg
	Celulosa microcristalina	45,0 mg
	Agua depurada (USP, EP)	c.s.p.

60 Fase exterior

65	Almidón de maíz	10,0 mg
	Aerosil	2,5 mg
	Estearato de Mg	2,0 mg

Cápsulas de gelatina dura tamaño 2	1
------------------------------------	---

Ejemplo 4

Solución bebible de indibulina en ácido láctico al 10% (1 mg/ml)

5 Para preparar la solución bebible, una cantidad determinada del compuesto activo puro se disuelve en ácido láctico al 90% (Ph. Eur.). Después, la solución obtenida se diluye con una solución acuosa de glucosa y esencia de maracuyá hasta obtener el volumen y la concentración administrable. La solución final está sobresaturada y, en consecuencia, sólo es estable durante 2 horas. Por consiguiente, la solución bebible ha de ser preparada justo antes de su administración.

10 La formulación administrable contiene 60 ml de una solución acuosa bebible de indibulina con una concentración de 1 mg/ml. La glucosa y la esencia de fruta de la pasión se utilizan para modificar el sabor y facilitar la ingestión.

15 Composición de la solución:

Indibulina	60,0 mg
Ácido láctico 90%	7.269,2 mg
glucosa Ph. Eur.	5.532,5 mg
Esencia de maracuyá	96,9 mg
Agua depurada	50.503,7 mg

Ejemplo 5

30 *Estudios de biodisponibilidad en animales*

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en monos *Cynomolgus* comparando la biodisponibilidad de indibulina de tres formulaciones diferentes para la administración oral y, como referencia, de una solución de indibulina en solutol®/propanodiol administrada por vía intravenosa:

- 35 1. Formulación de acuerdo con la presente invención tal como se obtiene en el Ejemplo 1 (50 mg).
2. Cápsula estándar de indibulina micronizada (50 mg).
- 40 3. Solución bebible de indibulina en ácido láctico al 10%, tal como se describe en el Ejemplo 4.
4. Solución de indibulina en solutol®/propanodiol administrada por vía intravenosa.

45 Los resultados muestran una biodisponibilidad significativamente mayor en el caso de la formulación de acuerdo con la presente invención en comparación con una formulación de cápsula ordinaria. La biodisponibilidad de la formulación de acuerdo con la presente invención tal como se obtiene en el Ejemplo 1 es menor que en el caso de la solución bebible que contiene ácido láctico, pero esto se compensa mediante la mayor tolerabilidad y la mayor dosificación posible tal como muestra dicho Ejemplo 1; véase la Tabla 1 más abajo (AUC = área bajo la curva).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

TABLA 1

Media _{ar} ± SD (n = 6)						
Vía de admin.	Tratamiento	Grupo animal	AUC _{0-24, *} [ng·h/ml]	AUC _{0-24, norm *} [ng·h/ml]	AUC _{0-36, *} [ng·h/ml]	AUC _{0-36, norm *} [ng·h/ml]
Peroral	Formulación según la presente invención tal como se obtiene en el Ejemplo 1 (50 mg)	1a	524 ± 628	429 ± 473	561 ± 695	455 ± 510
Peroral	Cápsulas estándar (50 mg)	1b	76,6 ± 114	82,1 ± 139	103 ± 113	109 ± 137
Peroral	Solución (10 mg/kg) en ácido láctico al 10 %	1a	1886 ± 1085	1886 ± 1085	2863 ± 1810	2863 ± 1810
Intra-venosa	Solución (0,2 mg/kg) en sol/prop *	1b	299 ± 85,4 *	14949 ± 4270 *	-	-

* Las muestras de plasma de los animales tratados por vía intravenosa se tomaron únicamente hasta las 4 horas y, en consecuencia, sólo se pudo calcular AUC₀₋₄.

Ejemplo 6

40 Estudios de biodisponibilidad en humanos

La formulación del Ejemplo 1 se ensayó en estudios de Fase I en humanos. Los pacientes se trajeron con las cápsulas de indibulina en ayunas y después de comer para evaluar la influencia de la administración antes o después de una comida.

45 Para obtener niveles plasmáticos relevantes parece que es mejor administrar las cápsulas después de una comida. La Figura 1 muestra el tratamiento primero después de comer y más tarde, para el segundo tratamiento, en ayunas. En el primer tratamiento se puede observar una buena biodisponibilidad, mientras que después del segundo tratamiento no se encontró ningún nivel plasmático.

50 La Figura 2 muestra los datos de un paciente que fue tratado en primer lugar en ayunas y más tarde después de una comida. De nuevo, si el paciente estaba en ayunas no se podía encontrar ningún nivel plasmático de indibulins, pero cuando la administración se realizó después de una comida se observaron niveles plasmáticos significativos.

55 Ejemplo 7

Comparación de la biodisponibilidad del Ejemplo 1 (formulación de cápsula según la presente invención) y el Ejemplo 4 (solución bebible) en estudios de Fase I en humanos

60 La Figura 3 muestra los niveles plasmáticos de indibulina de tres pacientes (pacientes 104, 105 y 107) tratados con 40 mg con una solución bebible de ácido láctico, frente a los niveles plasmáticos de dos pacientes (pacientes 116 y 117) tratados con 50 mg con la formulación en cápsulas de acuerdo con la presente invención.

65 Los niveles plasmáticos de las dos formulaciones estaban dentro del mismo rango teniendo en cuenta la desviación estándar y, en consecuencia, no se observó ninguna diferencia significativa. Se puede afirmar que la biodisponibilidad es similar en las dos formulaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica de indibulina para la administración oral que comprende un granulado que contiene indibulina micronizada con un tamaño de partícula inferior a $20 \mu\text{m}$ en como mínimo un 99% en volumen de las partículas, como mínimo un agente tensioactivo hidrófilo y uno o más excipientes de encapsulación.
- 10 2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la indibulina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a $10 \mu\text{m}$ en como mínimo un 90% en volumen de las partículas.
- 15 3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la indibulina micronizada tiene un tamaño de partícula inferior a $10 \mu\text{m}$ en como mínimo un 99% en volumen de las partículas.
- 20 4. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la indibulina micronizada tiene un tamaño de partícula medio de entre 2 y $4 \mu\text{m}$.
- 25 5. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque contiene la indibulina en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 50% en peso, el agente o los agentes tensioactivos hidrófilos en una cantidad de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10% en peso y el excipiente o los excipientes de encapsulación adicionales en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 80% en peso.
- 30 6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el agente tensioactivo hidrófilo se selecciona de entre el grupo consistente en polisorbatos, poloxámeros, cremophores y polialquilenglicoles.
- 35 7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el polisorbato se selecciona de entre polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o polisorbato 80, en particular polisorbato 80.
- 40 8. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el excipiente de encapsulación incluye como mínimo uno seleccionado de entre el grupo consistente en celulosa o un derivado de la misma, gelatina, almidón, en particular almidón de maíz, y dióxido de silicio altamente disperso, y también mezclas de éstos.
- 45 9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque los gránulos que constituyen dicha formulación farmacéutica están recubiertos con una fase exterior compuesta por una mezcla que incluye almidón, en particular almidón de maíz, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio.
- 50 10. Pastilla preparada utilizando la formulación farmacéutica definida en la reivindicación 1.
11. Cápsula llena de la formulación farmacéutica definida en la reivindicación 1.
- 40 12. Cápsula según la reivindicación 11, que es una cápsula de gelatina dura de tamaño 1 ó 2.
- 45 13. Cápsula según la reivindicación 12, **caracterizada** porque la cantidad de indibulina como ingrediente farmacéuticamente activo oscila entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100 mg, preferentemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 mg, y de forma especialmente preferente es de aproximadamente 50 mg por cápsula.
- 50 14. Proceso para producir la formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que incluye los pasos consistentes en micronizar la indibulina a un tamaño de partícula inferior a $20 \mu\text{m}$ en más de un 99% en volumen de las partículas y mezclar homogéneamente la indibulina micronizada con como mínimo un agente tensioactivo hidrófilo y excipientes de encapsulación.
- 55 15. Proceso según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la indibulina se microniza mediante molienda en un molino de chorro.
- 60 16. Proceso según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la indibulina micronizada se mezcla homogéneamente con almidón de maíz, celulosa microcristalina y Aerosil para obtener una mezcla de polvo, disolviendo simultáneamente gelatina y polisorbato en agua depurada, y a continuación la mezcla de polvo se humedece con la solución de gelatina-polisorbato para obtener gránulos homogéneos mediante tamizado a través de un tamiz de 0,8 mm.
- 65 17. Proceso según la reivindicación 14, **caracterizado** porque incluye adicionalmente el paso consistente en encapsular los gránulos mezclándolos con una mezcla formadora de una fase exterior, que se obtiene a su vez mezclando almidón de maíz, Aerosil y estearato de magnesio.
18. Proceso según la reivindicación 14, **caracterizado** porque incluye adicionalmente el paso consistente en introducir la formulación farmacéutica en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 ó 2.
- 65 19. Proceso según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la formulación farmacéutica se procesa para producir pastillas.

Fig. 1

Indibulina: Concentraciones Plasmáticas

Paciente 116 (Hombre) Comida / Ayuno

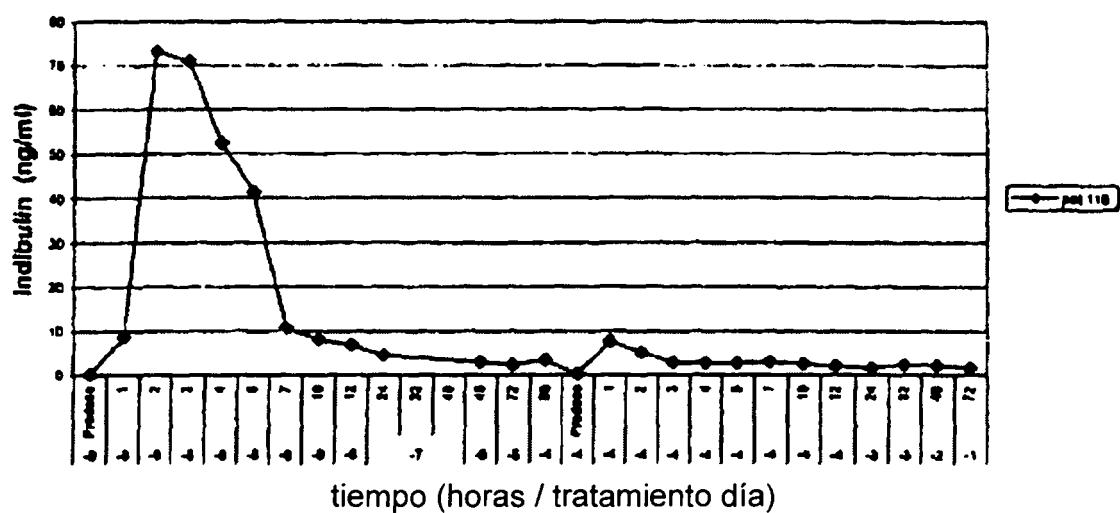


Fig. 2

Indibulina: Concentraciones Plasmáticas

Paciente 117 (Mujer) Ayuno / Comida

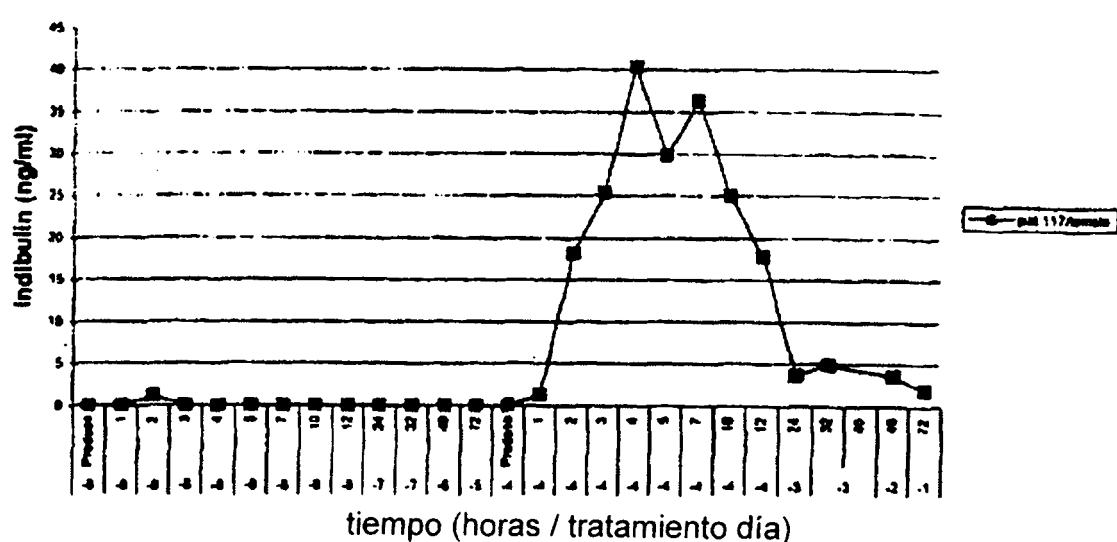


Fig. 3

Indibulina Dosis Única PK

Concentraciones Plasmáticas después de Dosis Única

(pac. 104, 105 y 107 - 40 mg p.o. solución de ácido láctico / pac. 116 y 117 - 50 mg cápsula)

