



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 205**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07721847 .7**

(96) Fecha de presentación : **20.06.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2034957**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

(54) Título: **Composición farmacéutica para administración oral.**

(30) Prioridad: **20.06.2006 CZ 20060402**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

(73) Titular/es: **PLIVA-LACHEMA A.S.**
Karásek 1
621 33 Brno, CZ

(72) Inventor/es: **Franc, Ales y**
Sova, Petr

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un complejo de platino tetravalente como sustancia activa y que permite la dosificación prácticamente instantánea y una absorción mejorada de la sustancia activa en la administración oral.

Antecedentes de la Invención

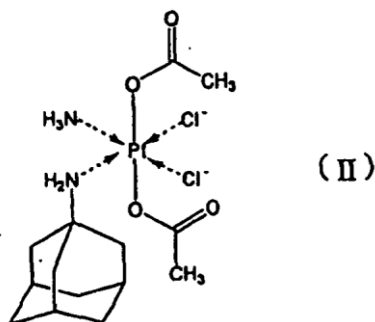
Generalmente, es sabido que los complejos de platino muestran un amplio espectro antitumoral que se utiliza en el tratamiento de varias enfermedades tumorales. Hasta ahora, la práctica terapéutica sólo hace uso de complejos de platino bivalente, especialmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino. Sin embargo, los complejos de platino bivalente son inestables en el sistema gastrointestinal y/o se absorben de forma muy pobre. Esto hace que el uso de complejos de platino bivalente en una forma de dosificación oral, para el paciente más ventajoso, sea imposible. Se ha descubierto que algunos complejos de platino tetravalente no tienen esta desventaja y mantienen su actividad antitumoral incluso cuando se administran por vía oral. Estos complejos de platino tetravalente se describieron como compuestos químicos novedosos para la administración oral en los documentos EP 0 328 274, EP 0 423 707 y PCT/CZ99/00015 (publicado como documento WO 99/61451).

Sin embargo, los complejos de platino tetravalente sólo son solubles en agua en cantidades muy pequeñas (aproximadamente 0,03 g/100 ml), baja densidad aparente (aproximadamente 0,2 g/ml), baja densidad compactada (aproximadamente 0,4 g/ml) y una alta carga electrostática. Dichas propiedades físicas representan un problema importante para la preparación de una forma farmacéutica oral sólida. Además, los complejos de platino tetravalente son químicamente inestables en contacto con metales o con muchos de los excipientes usados en la actualidad. Estos problemas se han resuelto de forma parcialmente satisfactoria en el documento PCT/CZ99/00015, describiendo dicho documento de patente la preparación de formas farmacéuticas sólidas de complejos de platino tetravalente específicos en forma de complejos de inclusión de ciclodextrinas con dichos complejos de platino tetravalente. De acuerdo con el documento de patente mencionado anteriormente, estos complejos de inclusión se obtienen por reacción de ciclodextrinas con complejos de platino tetravalente en un disolvente orgánico y posteriormente por liofilización, y se usan para la aplicación oral. Sin embargo, la cantidad de ciclodextrina empleada limita enormemente el contenido del complejo de platino tetravalente presente en la forma farmacéutica oral, lo cual es una desventaja. Por lo tanto, la forma farmacéutica oral obtenida tiene un volumen relativamente grande y es difícil de tragar, haciendo que sea imposible una aplicación oral monodosis de dosis mayores de complejo de platino tetravalente.

De lo que se ha dicho anteriormente, es evidente que sigue existiendo la necesidad de una forma farmacéutica oral que contenga complejos de platino tetravalente, que dicha forma farmacéutica sea estable y que tenga un contenido lo suficientemente alto del complejo de platino tetravalente. El propósito de la presente invención es proporcionar dicha forma farmacéutica.

Compendio de la Invención

El objetivo mencionado anteriormente se ha logrado con una composición farmacéutica oral caracterizada por que consiste en una suspensión de un complejo de platino de fórmula II,



en al menos un aceite vegetal, mineral, sintético o semisintético farmacéuticamente aceptable y/o en al menos una sustancia oleosa vegetal, animal, mineral, sintética o semisintética farmacéuticamente aceptable, siendo el contenido del complejo de platino de fórmula II de dicha suspensión de 0,5 a 50% en peso, basándose en el peso total de la composición, y 100% de las partículas del complejo de platino de fórmula II son de un tamaño inferior a 10 µm, y conteniendo dicha suspensión opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, el contenido del complejo de platino de fórmula II en la composición farmacéutica supone de 10 a 40% en peso, basándose en el peso total de la composición.

Un aceite farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica puede ser preferiblemente aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de maní, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de ricino y/o un aceite mineral, y/o una sustancia oleosa farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica puede ser, ventajosamente, una sustancia oleosa sintética o semisintética, por ejemplo ésteres de glicerol con ácidos alifáticos superiores, conocidos bajo las marcas comerciales Akomed Labrafac, Miglyol y Softisan, y laurato de propilenglicol conocido bajo la marca comercial Lauroglicol.

La suspensión de complejo de platino de fórmula II mencionada anteriormente se encierra ventajosamente en cápsulas de gelatina dura o de hidroxipropil metil celulosa o en cápsulas de gelatina blanda o perlas. Preferiblemente, una cápsula contiene de 50 a 350 mg del complejo de platino de fórmula II.

La composición farmacéutica en forma de cápsulas se obtiene ventajosamente en una máquina de encapsulado en la que las superficies en contacto con la suspensión del complejo de platino de fórmula II son inertes para esta suspensión.

La invención también se refiere a la composición farmacéutica mencionada anteriormente en forma de un fármaco para la terapia de enfermedades tumorales.

La expresión "sustancia oleosa", como se usa en la presente memoria, representa una sustancia que, aunque terminológicamente no está designada de forma explícita como un aceite, muestra propiedades características de los aceites.

Dentro del marco de la invención, sorprendentemente se ha descubierto que formulando un complejo de platino de fórmula II en forma de suspensión en los aceites y/o sustancias oleosas definidas y manteniendo el tamaño de partículas definido, inesperadamente es posible conseguir todas las propiedades deseadas para una forma farmacéutica oral de dicho complejo. La formación de la suspensión del complejo de platino elimina su baja densidad así como su carga electrostática extremadamente alta, e incluso permite una micronización húmeda opcional, desde el punto de vista de la ventaja con respecto a la accesibilidad biológica, del complejo de platino, que sería prácticamente imposible conseguir en el estado seco no tratado. Además, el uso de una fase líquida externa en suspensión del complejo de platino permite la aplicación de emulsionantes líquidos que separan completa o al menos parcialmente la fase externa de la suspensión en la fase hidrófila exterior del tracto digestivo, y opcionalmente la aplicación de promotores de la penetración que aumentan adicionalmente la accesibilidad biológica del complejo de platino de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En el caso del complejo de platino de fórmula II que se disuelve con gran dificultad en el medio del tracto gastrointestinal, esto también conduce a una disolución y absorción mejoradas del complejo de platino como resultado de la disminución de la tensión interfacial. La naturaleza oleófila de la fase oleosa, en la que se suspende el complejo de platino de fórmula II y en cuyo medio se absorbe este complejo hasta un grado sustancial, protege al complejo de platino frente a la acción agresiva del jugo gástrico hidrófilo que se encuentra en el tracto digestivo.

Con un contenido del complejo de platino de fórmula II igual a 0,5 a 50% en peso, la suspensión del complejo de platino de fórmula II puede disgregarse así como rellenarse sin ningún riesgo.

Opcionalmente, además del complejo de platino de fórmula II y un aceite y/o una sustancia oleosa, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables usados generalmente en composiciones de este tipo. Como estos excipientes, pueden usarse particularmente tensioactivos, es decir, sustancias con propiedades separadoras para sistemas del tipo aceite/agua, tales como ésteres de sorbitán con polioxietileno conocidos bajo la marca comercial Tween, ésteres de sorbitán con ácidos alifáticos superiores conocidos bajo la marca comercial Span, ésteres de polioxietileno glicerol de ácidos alifáticos superiores, conocidos bajo las marcas comerciales Targat S y Targat L, éteres de polioxietileno de alcoholes alifáticos superiores conocidos bajo las marcas comerciales Cremophor y Brij, y estearatos de glicerol conocidos bajo las marcas comerciales Arlaton y Arlcel.

Adicionalmente, pueden mencionarse promotores de la penetración tales como monocaprilo de propilenglicol conocido bajo la marca comercial Capryol, glicéridos semisintéticos sobre la base de aceite vegetal hidrogenado conocido bajo la marca comercial Gelucire, monoestearato de glicerol conocido bajo la marca comercial Inwitor, glicéridos polioxietilados de ácido oleico conocidos bajo la marca comercial Labrafilo, ésteres de poliglicerol de ácido oleico conocidos bajo la marca comercial Plurol Oleique, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno conocidos bajo las marcas comerciales Poloxamer y Synperonic, una mezcla de mono- y diglicéridos pegilados conocidos bajo la marca comercial Softigen, y caprato de polietilenglicol, laurato de polietilenglicol y estearato de polietilenglicol conocido bajo la marca comercial PEG-32, así como mezclas de estos tensioactivos en cualquier proporción.

También es posible introducir estabilizadores tales como antioxidantes comunes del tipo tocoferol, palmitato de ascorbilo, galato de propilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno y nordihidroxiquaiaretano, empleados en concentraciones habituales.

En la siguiente parte, la invención se explicará con más detalle usando ejemplos específicos de ejecución que sólo tienen valor ilustrativo y no limitan de ningún modo el alcance de la invención, que se define inequívocamente por las reivindicaciones adjuntas.

En los Ejemplos, el complejo de platino de fórmula II se representa por su nombre en código LA-12.

Ejemplos

Ejemplo 1

Método de preparación de cápsulas de gelatina dura

- 5 El complejo de platino LA-12 (1 parte en peso) se suspende en aceite de maní (oleum arachidis) (4 partes en peso). La suspensión obtenida se muele en un molinillo de bolas para obtener una suspensión en la que 100% de las partículas del complejo de platino LA-12 son de un tamaño inferior a 40 μm , después de lo cual la suspensión se carga en cápsulas de gelatina dura de manera que el contenido del complejo de platino LA-12 en cada cápsula sea de 200 mg. Por lo tanto, la cantidad de la suspensión en cada cápsula es de 1000 mg.

10 Ejemplo 2

Método de preparación de cápsulas de gelatina dura

- 15 El complejo de platino LA-12 (1 parte en peso) se muele en un molinillo de bolas en presencia de aceite de maní (4 partes en peso) y emulsionante Tween 60 (0,1 parte en peso) para obtener una suspensión en la que 100% de las partículas del complejo de platino LA-12 son de un tamaño inferior a 40 μm , después de lo cual la suspensión obtenida se carga en cápsulas de gelatina dura de manera que el contenido del complejo de platino LA-12 en cada cápsula sea de 200 mg. Por lo tanto, la cantidad de la suspensión en cada cápsula es de 1020 mg.

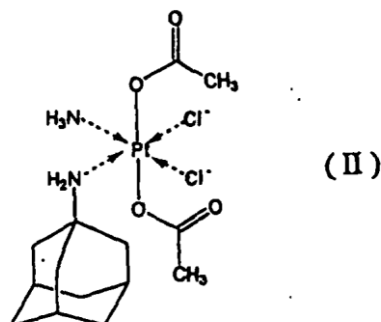
Ejemplo 3

Método de preparación de cápsulas de gelatina dura

- 20 El complejo de platino LA-12 (1 parte en peso) se suspende en una mezcla de éster de glicerol Labrafac (4 partes en peso), glicérido semisintético Gelucire 44/14 (0,1 parte en peso) y emulsionante Tween 60 (0,1 parte en peso) y la suspensión obtenida se muele en un molinillo de bolas para obtener una suspensión en la que 100% de las partículas del complejo de platino LA-12 son de un tamaño inferior a 40 μm , después de lo cual la suspensión se carga en cápsulas de gelatina dura de manera que el contenido del complejo de platino LA-12 en cada cápsula sea de 200 mg. Por lo tanto, la cantidad de la suspensión en cada cápsula es de 1040 mg.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral, **caracterizada por que** consiste en una suspensión de un complejo de platino de fórmula II,



- 5 en al menos un aceite vegetal, animal, mineral, sintético o semisintético farmacéuticamente aceptable y/o en al menos una sustancia oleosa vegetal, animal, mineral, sintética o semisintética farmacéuticamente aceptable, siendo el contenido de complejo de platino de fórmula II de dicha suspensión de 0,5 a 50% en peso, basándose en el peso total de la composición, y 100% de las partículas del complejo de platino de fórmula II son de un tamaño inferior a 10 μm , y conteniendo dicha suspensión opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el contenido del complejo de platino de fórmula II en la suspensión del complejo de platino de fórmula II es de 10 a 40% en peso, basándose en el peso total de la composición.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** como aceite farmacéuticamente aceptable contiene aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de maní, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de ricino y/o un aceite mineral, y/o como sustancia oleosa farmacéuticamente aceptable contiene sustancias oleosas sintéticas o semisintéticas, por ejemplo ésteres de glicerol con ácidos alifáticos superiores y laurato de propilenglicol.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** está encerrada en cápsulas de gelatina dura o de hidroxipropil metil celulosa o en cápsulas de gelatina blanda o perlas.
- 20 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** una cápsula contiene de 50 a 350 mg del complejo de platino de fórmula II.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** está encerrada en una cápsula y se obtiene usando una máquina de encapsulado cuyas superficies que se ponen en contacto con la suspensión del complejo de platino de fórmula II son inertes para esta suspensión.
- 25 7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un fármaco para su uso en el tratamiento de enfermedades tumorales.