



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0307816-7 B1

(22) Data do Depósito: 28/05/2003

(45) Data de Concessão: 06/03/2018



(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL LÍQUIDA ADEQUADA COMO UMA COMPOSIÇÃO DE CARGA LÍQUIDA PARA UMA FORMA DE DOSAGEM DE CÁPSULA MACIA

(51) Int.Cl.: A61K 9/48; A61P 35/00

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2002 US 10/161,454, 31/05/2002 FR 0206886, 31/05/2002 CA 2,388,431

(73) Titular(es): R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC.

(72) Inventor(es): JOEL BOUGARET; MARIE-MADELEINE BOHN; NORBERT HEINTZ; ELIE LEVERD

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL LÍQUIDA ADEQUADA COMO UMA COMPOSIÇÃO DE CARGA LÍQUIDA PARA UMA FORMA DE DOSAGEM DE CÁPSULA MACIA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001]A invenção refere-se ao campo de composições farmacêuticas oralmente administráveis para o tratamento do câncer. Em particular, a invenção pertence a formas de dosagem oral contendo a vinorelbina vinca alcalóide como o ingrediente farmacêuticamente ativo.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[002]A vinorelbina ou 3',4'-dideidro-4'-deoxi-C'-norvincalécoblastina é um composto derivado de vinca alcalóide que exibe efeitos citostáticos inibindo-se a polimerização da tubulina. A vinorelbina inibe a mitose na fase G2 + M. A vinorelbina e suas formas de sal farmacêuticas, incluindo a forma de sal de tartarato, são conhecidas igualmente como agentes anti-neoplásicos e agentes anti-mitóticos, e têm sido empregadas no tratamento de câncer do pulmão de célula não pequena e câncer de mama metastático.

[003]A vinorelbina tem sido amplamente administrada a pacientes com câncer como parte da quimioterapia por rota parenteral através de injeção ou infusão intravenosa. Embora a droga possa ser administrada por uma variedade de rotas, a rota intravenosa é uma das formas de administração mais comumente empregadas de vinorelbina porque ela está associada com o aumento da biodisponibilidade. O tartarato de vinorelbina é atualmente fabricado em Plantes et Industrie, Gaillac, França.

[004]As formas de dosagem oral, incluindo formas de dosagem de cápsula macia, contendo vinorelbina têm sido investigadas para uma rota de administração oral da droga. O uso potencial das formas de dosagem de cápsula macia para liberar as formas líquidas de vinorelbina para o tratamento de cânceres tem sido investigado em Rowinsky e outros, “Pharmacokinetic, Bioavailability,

and Feasibility Study of Oral Vinorelbine in Patients with Solid Tumor”, J.Clin. Oncol., Volume 12(9) (Setembro de 1994), página 1754-63; Zhou e outros “Relative Bioavailability of Two Oral Formulations of Navelbina in Câncer Patients”, Biopharmaceutics & Drug Disposition, Volume 15 (1994), página 577-86; e Jassem e outros, “A Multicenter Randomized Phase II Study of Oral vs. Intravenous Vinorelbina in Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients”, Annals of Oncology, Volume 12 (2001) página 1375-81.

[005]Apesar disso, o desenvolvimento de composições de carga líquida, adequadas para recipientes de cápsulas macias têm mostrado serem difíceis. Nas composições de carga da cápsula que podem ser empregadas em conjunto com as cápsulas macias, o ingrediente ativo necessita estar no estado solubilizado em uma mistura de solvente. Além disso, a composição da carga como um todo deve ser quimicamente compatível com o material da cápsula e evitar a degradação do material uma vez que ela foi encapsulada, bem como ser inerte ou reduzir a interação química adversa com o ingrediente ativo. Enfim, para ser útil, a atividade biológica do ingrediente ativo não deve ser significativamente comprometida. Conseqüentemente, os desafios do desenvolvimento podem surgir no equilíbrio de todas essas características ao mesmo tempo em que sendo responsável pela natureza química do ingrediente ativo.

[006]Há uma necessidade no campo farmacêutico de formas de dosagem oralmente administráveis contendo vinorelbina como o ingrediente ativo. Entretanto, há uma necessidade de formulações de carga de cápsulas contendo vinorelbina as quais tenham características de estabilidade e solubilidade melhoradas e que tenham biodisponibilidade pós-ingestão eficaz.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007]A invenção está direcionada a uma composição farmacêutica contendo vinorelbina como um ingrediente ativo que é adequado para encapsular cápsulas macias, e métodos para o tratamento de cânceres por administração

oral desta. Conseqüentemente, a invenção fornece uma composição de carga líquida para uma forma de dosagem de cápsula macia, referida composição compreendendo:

- (a) vinorelbina ou um sal farmacologicamente aceitável deste;
- (b) etanol;
- (c) água;
- (d) glicerol; e
- (e) polietileno glicol.

[008]Em uma modalidade preferida, a forma de sal de tartarato de vinorelbina é empregada na composição. Em uma modalidade ainda mais preferida, a composição de cápsula macia para encapsular carga compreende uma mistura de gelatina porcina e bovina.

[009]A invenção também prover a subsistência de um método para tratamento do câncer compreendendo administrar oralmente, a um paciente em necessidade do tratamento deste, uma composição farmacêutica compreendendo:

- (a) vinorelbina ou um sal farmacologicamente aceitável deste;
- (b) etanol;
- (c) água;
- (d) glicerol; e
- (e) polietileno glicol.

onde referida composição é encapsulada em uma cápsula macia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0010]O termo “sal farmacologicamente aceitável” no contexto de vinorelbina é entendido indicar que a vinorelbina como ingrediente ativo está presente na composição farmacêutica em sua forma de sal adequada para administração oral. Uma variedade de formas de sal conhecidas na técnica por serem úteis pa-

ra compostos tal como vinorelbina e outros derivados de vinca alcalóide pode ser empregada.

[0011]O termo “quantidade farmacologicamente eficaz” no contexto de vinorelbina é entendido indicar que a dosagem de vinorelbina como o ingrediente ativo está presente entre a quantidade mínima que fornece o efeito farmacológico desejado porém abaixo da quantidade determinada ser tóxica ao paciente como um todo além dos níveis de tolerância do paciente para o tratamento pretendido, ao mesmo tempo em que acomodando a variabilidade na resposta do paciente. A eficácia farmacológica para vinorelbina pode ser determinada desse modo com base nas atividades anti-neoplásticas e anti-mitóticas exibidas da droga *in vivo*.

[0012]A invenção envolve uma composição farmacológica oralmente administrável melhorada compreendendo vinorelbina adequada para encapsular em uma forma de dosagem de cápsula macia. Tem sido descoberto que uma composição de carga líquida, contendo vinorelbina como um ingrediente ativo, pode ser formulada para fornecer biodisponibilidade e solubilidade realçadas para administração oral, ao mesmo tempo em que equilibrando as propriedades químicas dos vários ingredientes de uma maneira adequada para encapsular em um material de cápsula macia.

[0013]A vinorelbina e suas formas de sal para a preparação da composição de carga da invenção pode ser preparada por síntese orgânica de materiais de partida naturais, ou diretamente obtidos de fontes comerciais destes.

[0014]A quantidade de vinorelbina, isto é a quantidade farmacologicamente eficaz de vinorelbina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, que pode ser empregada na composição farmacológica da invenção pode variar desde que a quantidade e concentração do ingrediente ativo possam ser solubilizados em uma composição de carga permitindo um volume de forma de dosagem total adequado para ingestão oral. A composição farmacológica da invenção pode compreender quantidades bases de vinorelbina presentes em quantidades vari-

ando de cerca de 5 mg e cerca de 100 mg, preferivelmente entre cerca de 20 mg e cerca de 80 mg por cápsula macia. Com respeito às quantidades em percentual, a composição da invenção pode preferivelmente compreender tartarato de vinorelbina em uma quantidade farmacologicamente eficaz variando de cerca de 14% a cerca de 18% em peso do peso da composição de carga total.

[0015]O etanol está presente como um co-solvente com polietileno glicol na composição de carga da invenção e importante para a estabilidade e solubilidade da vinorelbina e a estabilidade da casca da cápsula. A quantidade e relação do etanol e do polietileno glicol na composição de carga inventiva pode ser crítica para preparar uma cápsula macia aceitável. Durante o armazenamento das cápsulas contendo composições com etanol, o etanol tipicamente tem uma tendência a evaporar da composição de carga líquida causando um efeito de “formação de covinhas” na cápsula. Preferivelmente, a quantidade de etanol a ser empregada na composição de carga da invenção é relativamente baixa. Desse modo, o etanol está presente em uma quantidade variando de cerca de 0,3% a cerca de 7,5% do peso total da composição de carga. Preferivelmente, o etanol está presente em uma quantidade de cerca de 1,6% a cerca de 5% do peso total da composição.

[0016]A relação de peso de água para etanol na composição da invenção pode ser de cerca de 2:1 a cerca de 3:1. Preferivelmente, a relação de peso de água para etanol é de cerca de 2,3:1 a cerca de 2,7:1, mais preferivelmente 2,5:1. O teor de água, preferivelmente água purificada, da composição compreende uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 15% do peso total da composição de carga.

[0017]A composição de acordo com a invenção pode ainda compreender glicerol, sorbitol e propileno glicol, e misturas destes. A quantidade total de glicerol, sorbitol e/ou propileno glicol empregada na composição pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 20% do peso total da composição, preferivelmente de cerca

de 0,2% a cerca de 12%. Em uma modalidade ainda mais preferida, o glicerol, sorbitol e/ou propileno glicol total está presente em uma quantidade dentre cerca de 0,8% e 1,4% do peso de carga total.

[0018]A forma de polietileno glicol que pode ser empregada na invenção é a forma líquida de polietileno glicol tendo um peso molecular médio variando de cerca de 200 a cerca de 600 Daltons. Em uma modalidade preferida, o polietileno glicol tendo um peso molecular médio de cerca de 300 a cerca de 400 é empregado, mais preferivelmente 400. O polietileno glicol pode estar presente na composição da invenção em uma quantidade variando de cerca de 66% a cerca de 78% em peso da composição total.

[0019]Em uma modalidade ainda mais preferida, o material de cápsula macia compreende uma mistura de gelatina porcina e bovina em relações de peso de 2:1 a 1:2. Nos seguintes exemplos, todos os percentuais são percentuais em peso a menos que expressados de outro modo.

EXEMPLOS

Formulação de Vinorelbina de Cápsula Macia

Exemplo 1 Formulação de Vinorelbina para Cápsulas Macias

[0020]O tartarato de vinorelbina é dissolvido na mistura de excipientes: água purificada, etanol, glicerol e polietileno glicol 400, empregando um misturador Becomix ou equivalente. Um processo alternativo consiste em primeiro dissolver o tartarato de vinorelbina em água purificada e etanol e secundamente adicionar vagarosamente glicerol e polietileno glicol 400.

[0021]A seguinte formulação de carga para cápsula macia foi preparada de acordo com a invenção. É também o melhor modo de operação desta invenção.

Fórmula 1

Ingrediente:	Quantidade:
Tartarato de vinorelbina	15,8%

Etanol	2,9%
Água purificada	7,1%
Glicerol	1,1%
Polietileno glicol 400	73,1%
Total	100,0%

[0022]A casca da cápsula macia pode ser composta de qualquer polímero ou mistura de polímero que seja adequada para uso em formas de dosagem de cápsula macia farmacêutica. Uma variedade de tais materiais de cápsula macia pode ser empregada e são bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Observe, por exemplo, Patente U.S. Nº 6.340.473. Os materiais de cápsula de casca macia que podem ser empregados incluem, porém não estão limitados aqueles apresentados na Patente U.S. Nº 6.340.473. Os materiais de casca de cápsula podem adicionalmente incluir plasticizantes, tais como glicerol, sorbitol e propileno glicol. Em uma outra modalidade, o material de casca da cápsula pode adicionalmente compreender um inibidor de quebra sob esforço. Uma tal composição inibidora é descrita na Patente européia No. 121.321, o texto total da qual está incorporado aqui por referência. Quando um inibidor de quebra sob esforço é empregado no material de casca, outros poliálcoois podem ser combinados com sorbitol e misturas de sorbitan também. Um exemplo de um poliálcool que pode ser desse modo combinado inclui polissacarídeos hidrogenados. Em uma modalidade, o material de cápsula compreende entre cerca de 4% e cerca de 25% em peso de mistura de sorbitol/ sorbitan, preferivelmente entre cerca de 9% e cerca de 15% em peso, relativo ao peso total da casca da cápsula .

[0023]Quando a gelatina é empregada como o material da cápsula, uma mistura de gelatinas porcinas e bovinas é preferida. Em uma modalidade ainda mais preferida, a casca da cápsula compreende 2 partes de gelatina porcina para cada parte de gelatina bovina. Outros aditivos, tal como agentes de coloração e lubrificantes, podem ser empregados no material de cápsula também.

[0024]A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada empregando técnicas e equipamentos convencionais de fabricação de composição farmacêutica. As cápsulas macias que contêm a composição farmacêutica da invenção podem também ser preparadas empregando equipamentos e técnicas de fabricação e encapsulação de cápsula macia convencional também. As técnicas de encapsulação são bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

Exemplo 2 Dados Comparativos para Teor de Etanol e Relação Entre o Teor de Água e Teor de Etanol.

[0025]Duas composições de carga foram preparadas empregando quantidades diferentes de etanol na composição de carga. A Fórmula 1 e Fórmula 2 foram preparadas seguindo o mesmo processo. Primeiro o tartarato de vinorelbina é solubilizado na mistura de água purificada e etanol, secundamente o glicerol e polietileno glicol 400 são vagorosamente adicionados e misturados até que uma mistura homogênea seja obtida.

[0026]As composições de carga avaliadas foram como seguem:

Tabela 1 Formulações de Vinorelbina (para uma relação teórica tartarato de vinorelbina/ base de vinorelbina igual a 1,385)

Ingrediente:	Fórmula 1		Fórmula 2	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)
Tartarato de vinorelbina	55,40	15,8	55,40	26,6
(base de vinorelbina)	(40,00)		(40,00)	
Etanol	10,0	2,9	20,60	9,9
Água purificada	25,00	7,1	12,40	6,0
Glicerol	4,00	1,1	8,80	4,2
PEG 400	255,60	73,1	110,80	53,3
Total	350,00	100,0	208,00	100,0

[0027]As formulações foram preparadas de modo que cerca de 7% em peso de diferença na concentração de etanol nas formulações estivesse presen-

te para comparação. A Fórmula 1 teve uma relação de teor de água para etanol de cerca de 2,5:1, ao mesmo tempo em que a relação de água para etanol da Fórmula 2 foi de cerca de 0,6:1. As formulações de carga foram então encapsuladas em um material capsular composto de uma mistura compreendendo 2 partes de gelatina porcina e 1 parte de gelatina bovina.

[0028]A formação de covas de 100 por cento das 20 cápsulas contendo a Fórmula 2 embaladas em 50 cc de vidro de âmbar foi observada após 18 meses de armazenamento. Este fenômeno de “formação de covas” foi devido à evaporação do etanol da composição de carga. Os resultados demonstram que ambos o teor de etanol e a relação de água para etanol presente na composição de carga da invenção são importantes para preservar as propriedades desejáveis igualmente da composição farmacêutica e do material de cápsula.

Exemplo 3 Dados Comparativos das Formulações de Vinorelbina de Cápsula Macia.

[0029]Cinco composições de carga líquida diferentes contendo vinorelbina foram preparadas e avaliadas quanto às características de solubilidade. Cada das formulações comparadas foram preparadas contendo a mesma quantidade de tartarato de vinorelbina ativo, ao mesmo tempo em que variando a presença e quantidades dos outros ingredientes. Para cada formulação, 50 g a 100 g de carga foram preparados empregando um misturador de disco de escala laboratorial e incorporando-se a substância de droga nos ingredientes diferentes. A solubilidade foi avaliada por verificação visual da clareza de cada preparação de carga. Os ingredientes da composição e as quantidades respectivas são sumarizados na seguinte Tabela 2:

Tabela 2 Formulações de Vinorelbina (para uma relação teórica de tartarato de vinorelbina/ base de vinorelbina igual a 1,385)

Ingrediente	Fórmula 3	%	Fórmula 4	%	Fórmula 5	%	Fórmula 6	%	Fórmula 7	%
Tartarato de Vinorelbina	27,70 mg	73,5	27,70 mg	19,1	27,70 mg	73,5	27,70 mg	62,7	27,70	26,6
(Base de Vinorelbina)	(20,00 mg)		(20,00 mg)		(20,00 mg)		(20,00 mg)		(20,00 mg)	
Etanol	0		0		10,00 mg	26,5	10,30 mg	23,3	10,30 mg	9,9
Água Purificada	10,00 mg	26,5	11,20	7,7	0		6,20 mg	14,0	6,20 mg	6,0
Polietileno glicol 400	0		104,60 mg	72,1	0		0		55,40 mg	53,3
Quantidade Total	37,70 mg	100,	145,10	100,	37,70 mg	100,	44,20 mg	100,	104,00	100

[0030]Os resultados a partir desta experiência estão sumarizados na Tabela 3 como segue:

Tabela 3 Dados da Solubilidade

	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5	Fórmula 6	Fórmula 2
Observação	Vinorelbina não totalmente solubilizada	Vinorelbina não totalmente solubilizada	Altamente viscoso	Vinorelbina solubilizada	Vinorelbina solubilizada

[0031]Como a vinorelbina não foi totalmente solubilizada nas fórmulas 3 e 4, elas não foram retidas para outra avaliação. A fórmula 5 foi descartada devido a sua alta viscosidade e a impossibilidade de bombeamento para a máquina de encapsulação. A fórmula 2 foi mais preferida do que a Fórmula 6 porque preferivelmente a composição de carga líquida deveria incluir Polietileno Glicol 400, a fim de preservar uma boa compatibilidade com o material capsular. Além disso, o percentual elevado de etanol na Fórmula 6 poderia induzir a um fenômeno de formação de covas inaceitável.

[0032]Os resultados demonstram que a água e o etanol precisam estar presentes com o polietileno glicol, bem como presentes em certas quantidades/relações, a fim de fornecer a solubilidade desejada de vinorelbina na formulação.

[0033]A formulação da invenção aumenta a concentração de vinorelbina solubilizada ao mesmo tempo em que minimiza a presença de ambos água e etanol. Como pôde ser observado a partir dos dados, 20 mg de vinorelbina não foram completamente solubilizados em 10 mg de água, e a tentativa de dissolver uma quantidade de 20 mg de vinorelbina em 10 mg de etanol produz um produto viscoso. Surpreendentemente, tem sido descoberto que 20 mg de vinorelbina pode ser solubilizado em uma mistura composta de somente 6,20 mg de água e 10,30 mg de etanol, antes da adição de polietileno glicol, sem precipitação ob-

servável de vinorelbina. Desse modo, a formulação da invenção é particularmente adequada para formas de dosagem de cápsula macia.

Exemplo 4 Dados da Estabilidade da Vinorelbina

[0034]A estabilidade da vinorelbina na: (1) forma de pó (ingrediente farmacêutico ativo) em um recipiente composto de uma garrafa de alumínio com um verniz de epóxi interno, e (2) solubilizada em uma composição de carga para uma cápsula macia que foi embalada em um pacote de bolhas, foi avaliado medindo-se o teor de impureza e coloração seguinte ao armazenamento.

[0035]O teor de impureza foi medido de acordo com um método HPLC para quantificar a presença de vinorelbina ativo medido em intervalos de 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses. O método cromatográfico de HPLC empregado incluiu uma montagem ajustada com um injetor automático e detector de UV de extensão de onda variável fixado em 267 nm. A coluna foi aço inoxidável com uma extensão de 150 mm e diâmetro de 3,9 mm e carregada com sílica gel de octadecilsilila – 300 Å – esférica, 5 µm. A fase móvel foi realizada com decanosulfonato de sódio (1,2217 g), 380 ml de 0,05 M de tampão de fosfato (pH= 4,2), e metanol (620 ml), com uma temperatura de coluna termostaticamente controlada de +40°C e uma taxa de fluxo de fase móvel de 1 ml/min.

[0036]Cada batelada foi armazenada durante o tempo de análise a 5°C ± 3°C.

[0037]A variação média foi calculada quanto a diferença entre a média dos resultados no determinado tempo da análise e a média dos resultados do tempo inicial (t₀) para várias bateladas (3 bateladas para o pó de vinorelbina, 3 bateladas para as cápsulas macias de 20 mg, 4 bateladas para as cápsulas macias de 30 mg, 3 bateladas para as cápsulas macias de 40 mg, 3 bateladas para as cápsulas macias de 80 mg).

[0038]Os resultados são sumarizados na seguinte tabela:

Tabela 5 Teor de Impureza do Percentual da Área

Relativa

Tempo de Análise (meses)	3	6	9	12	18	24
<u>Vinorelbina (pó)</u>						
Varição média (t ₀ → tempo de análise)	n.p	0,12	n.p	0,39	0,78	1,13
Varição máxima (t ₀ → tempo de análise)	n.p	0,21	n.p	0,44	0,85	1,32
<u>Vinorelbina Líquida</u>						
Varição média (t ₀ → tempo de análise)	0,08	0,15	0,12	0,15	0,16	0,10
Varição máxima (t ₀ → tempo de análise)	0,25	0,36	0,32	0,42	0,42	0,32

n.p. = não realizada

[0039]Como pôde ser observada a partir dos resultados, a composição de carga líquida contendo vinorelbina solubilizada em uma cápsula macia exibiu um valor de percentual muito menor de impurezas em períodos de tempo de 12, 18 e 24 meses. Os resultados demonstram que a formulação de vinorelbina líquida da invenção possui longevidade aumentada no armazenamento quando comparada com a forma em pó da droga.

Exemplo 5 Evolução de Cor Comparativa

[0040]A cor de evolução comparativa foi também avaliada para cada amostra e intervalo de tempo correspondente como apresentado no Exemplo 4. Nesta experiência, a vinorelbina em forma de pó pura foi comparada com a composição de carga líquida de vinorelbina encapsulada de cápsula macia da invenção (Fórmula 1). A coloração foi medida a 5°C ± 3°C por absorção ultravioleta em 420 nm de vinorelbina aquosa em 10 mg/ml expressado como base de vinorelbina. Os dados da coloração são indicativos de degradação de vinorelbina como impurezas oxidativas não cromatografadas. A variação média foi calculada

a partir da diferença entre a média dos resultados de acordo com o determinado tempo de análise e a média dos resultados no tempo inicial (t_0) para várias bateladas (3 bateladas para o pó de vinorelbina, 3 bateladas para as cápsulas de 20 mg, 4 bateladas para as cápsulas macias de 30 mg, 3 bateladas para as cápsulas macias de 40 mg, 3 bateladas para as cápsulas macias de 80 mg).

[0041]Os resultados estão sumarizados na seguinte tabela:

Tabela 6 Dados da Avaliação da Cor

Tempo de Análise (meses)	3	6	9	12	18	24
Vinorelbina (pó)						
Variação média ($t_0 \rightarrow$ tempo de análise)	n.p	0,006	n.p	0,013	0,017	0,029
Variação máxima ($t_0 \rightarrow$ tempo de análise)	n.p	0,012	n.p	0,015	0,025	0,041
Vinorelbina Líquida						
Variação média ($t_0 \rightarrow$ tempo de análise)	0,000	0,002	0,005	0,005	0,005	0,006
Variação máxima ($t_0 \rightarrow$ tempo de análise)	0,015	0,006	0,011	0,006	0,021	0,017

n.p. = não realizada

[0042]Como pôde ser observada a partir dos dados acima, a composição de vinorelbina líquida exhibe pureza mais elevada durante os tempos de análise de 6, 12, 18 e 24 meses quando comparada com a forma em pó da droga quando empregando coloração como um indicador de estabilidade no armazenamento.

Exemplo 6 Dados Comparativos para Material Capsular

[0043]As múltiplas amostras de dois tipos de cápsulas contendo composições de carga idênticas foram preparadas e testadas quanto à fragilidade da cápsula.

[0044]A composição das duas cápsulas diferentes é apresentada como segue:

Tabela 7 Composição da Cápsula Macia

<u>Ingredientes da Carga:</u>	Cápsula 1	Cápsula 2
Tartarato de Vinorelbina	55,40 mg	55,40 mg
(base de vinorelbina)	(40,00 mg)	(40,00 mg)
etanol	10,00 mg	10,00 mg
Água purificada	25,00 mg	25,00 mg
Glicerol	4,00 mg	4,00 mg
Polietileno glicol 400	255,60 mg	255,60 mg

Tipo de gelatina da cápsula:

Porcina	2 partes	nenhuma
Bovina	1 parte	toda

[0045]As cápsulas macias foram armazenadas durante um período de dois (2) anos em uma temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Dez cápsulas de cada foram submetidas a provas de esmagamento realizadas empregando um alicate dinamométrico, e os valores de força média calculados para cada teste. A força média para a Cápsula 1 foi 160 N, ao mesmo tempo em que a força média para Cápsula 2 foi 98 N. A Cápsula 2, por esse motivo, exibiu maior fragilidade quando comparada com a Cápsula 1.

[0046]Como pôde ser observado a partir dos dados acima, a composição de material capsular propriamente dita pode afetar a integridade estrutural da forma de dosagem mesmo quando as composições de carga idênticas são encapsuladas nesta. A Cápsula 1 contendo a mistura de gelatinas porcinas e bovi-

nas como a fonte de gelatina exibiu resistência aumentada às forças de esmagamento quando comparada com a Cápsula 2 contendo somente a gelatina bovina como a fonte de gelatina.

Método de Tratamento empregando Cápsulas Macias Contendo Vinorelbina

[0047]A administração oral das cápsulas macias compreendendo a vinorelbina preparada de acordo com a invenção pode ser empregada para tratar cânceres responsivos a vinorelbina inibindo-se o crescimento da célula de câncer. Os efeitos anti-neoplásticos e anti-mitóticos de vinorelbina através da inibição da polimerização de tubulina são realizados em associação com a biodisponibilidade sistêmica da substância da droga pela rota de administração oral proporcionada pela invenção

Aplicabilidade Industrial:

[0048]A invenção pode ser empregada na quimioterapia de pacientes com câncer nos quais a administração de vinorelbina e seus efeitos anti-neoplásticos e anti-mitóticos podem ser benéficos. A invenção é especialmente útil em situações onde a administração oral é desejável ou preferível pela rota de administração intravenosa.

[0049]Cada patente e publicação citadas aqui neste pedido são incorporadas por referência como se todo o texto de cada fosse individualmente incorporado por referência. A invenção foi descrita aqui acima com referência às várias técnicas e modalidades preferidas e específicas. Será entendido, entretanto, que variações e modificações razoáveis de tais modalidades e técnicas podem ser feitas sem significantemente afastar-se ou do espírito ou escopo da invenção como definida pelas reivindicações abaixo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral líquida adequada como uma composição de carga líquida para uma forma de dosagem de cápsula macia, a referida composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

(a) vinorelbina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste;

(b) etanol presente em uma quantidade variando de 0,3% em peso a 7,5% em peso do peso total da composição de carga;

(c) água;

(d) glicerol; e

(e) polietileno glicol;

em que a razão em peso de água para etanol na composição varia de 2:1 a 3:1.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida forma de dosagem de cápsula macia é uma cápsula de gelatina macia.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida gelatina é uma mistura de gelatina porcina e bovina.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido sal farmacêuticamente aceitável de vinorelbina é tartarato de vinorelbina.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polietileno glicol tem um peso molecular médio variando de 200 a 600 g/mol.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polietileno glicol é polietileno glicol 400.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida composição compreende:

(a) tartarato de vinorelbina presente em uma quantidade variando de 5 mg a 100 mg por cápsula;

(b) etanol presente em uma quantidade variando de 0,3% em peso a 7,5% em peso do peso total da composição de carga;

(c) água presente em uma quantidade variando de 1% em peso a 15% em peso do peso total da composição de carga;

(d) glicerol presente em uma quantidade variando de 0,1% em peso a 20% em peso do peso total da composição de carga;

(e) polietileno glicol 400 presente em uma quantidade variando de 66% em peso a 78% em peso do peso total da composição de carga.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida composição compreende:

(a) tartarato de vinorelbina presente em uma quantidade variando de 5 mg a 100 mg por cápsula;

(b) etanol presente em uma quantidade variando de 1,6% em peso a 5% em peso do peso total da composição de carga;

(c) água presente em uma quantidade variando de 1% em peso a 15% em peso do peso total da composição de carga;

(d) glicerol presente em uma quantidade variando de 0,2% em peso a 12% em peso do peso total da composição de carga;

(e) polietileno glicol 400 presente em uma quantidade variando de 66% em peso a 78% em peso do peso total da composição de carga.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão em peso de água para etanol na composição varia de 2,3:1 a 2,7:1.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão em peso de água para etanol na composição é 2,5:1.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida composição compreende:

- (a) 15,8% em peso de tartarato de vinorelbina;
- (b) 2,9% em peso de etanol;
- (c) 7,1% em peso de água;
- (d) 1,1% em peso de glicerol; e
- (e) 73,1% em peso de polietileno glicol 400.