



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 452**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07787142 .4**

96 Fecha de presentación : **05.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2037897**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.03.2009**

54

Título: **Una composición farmacéutica oral de una anilino pirimidina, su preparación y uso de la misma.**

30

Prioridad: **06.07.2006 US 818831 P**
10.07.2006 EP 06116903

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.08.2011

73

Titular/es: **ARES TRADING S.A.**
Zone Industrielle de l'Ourietaz
1170 Aubonne, CH

72

Inventor/es: **Fabiano, Santa y**
Maiò, Mario

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 452 T3

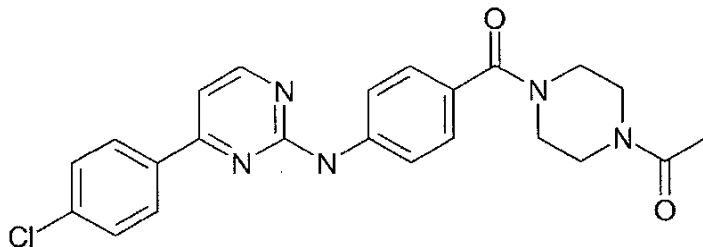
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Una composición farmacéutica oral de una anilino pirimidina, su preparación y uso de la misma

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral del derivado de la anilino pirimidina de Fórmula (I)



(I)

10 y al uso de dicha composición farmacéutica oral para tratar el cáncer y en particular la leucemia mielógena aguda (LMA).

10 TÉCNICA ANTERIOR

15 El documento PCT WO/02/46171 describe una serie de derivados de la anilino pirimidina y entre ellos el derivado de la anilino pirimidina que tiene la fórmula: 1-(4-{4-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-benzoil}-piperazin-1-il)-etanona (véase la Fórmula (I) anterior).

20 Frelin et al., (*Blood*, 15 January 2005 Volume 105, Number 2, pages 804-811) han mostrado que AS602868, un derivado de la anilino pirimidina correspondiente al compuesto de la Fórmula I anterior y cubierto por la solicitud de patente N° PCT WO/02/46171, induce la muerte celular a la mayor parte de las células nuevas primarias de pacientes de leucemia mielógena aguda (LMA). Estos resultados sugieren convincentemente que la inhibición farmacológica de las vías NF-kB podría ser un interesante método adyuvante en los futuros tratamientos de la LMA.

25 La leucemia mielógena aguda (LMA) se caracteriza por la invasión de la médula ósea por blastocitos mielógenos leucémicos en diversas etapas de maduración. A pesar de los avances en la diagnosis de los diferentes subtipos de LMA y el progreso en los métodos terapéuticos, las quimioterapias actuales sólo producen una remisión inicial. Frecuentemente se produce una recaída y la LMA es finalmente mortal en más del 70% de los casos. La des-regulación de las células madre/progenitoras hematopoyéticas malignas (células madre leucémicas, CML) produce blastocitos con defectos de diferenciación. Las CML que están quiescentes o que realizan su ciclo lentamente y por consiguiente menos sensibles a la quimioterapia, son responsables de la recaída de la enfermedad y representan la diana para futuras terapias innovadoras.

30 Las CML son tanto fenotípica como biológicamente similares a las células madre hematopoyéticas (CMH), haciendo difícil la discriminación y la señalización como dianas. Una diferencia interesante es una activación constitutiva del factor nuclear-factor de transcripción kB (NF-kB) en CML y blastocitos de LMA pero no en las CMH. Dicha activación constitutiva de NF-kB subnormal ha sido detectada en otros dos cánceres hematopoyéticos, linfoma de Hodgkin y leucemia linfocítica aguda, así como en diversos tumores sólidos. Los factores de transcripción de la familia NF-kB son reguladores de la proliferación y supervivencia celular y controlan la expresión de diversos genes relacionados con los procesos oncogénicos.

40 Por ejemplo, NF-kB promueve la supervivencia celular por medio de la expresión del gen que codifica las proteínas anti-apoptóticas (inhibidoras celulares de la proteína de la apoptosis 1 (c-IAP1), c-IAP2, bfl-1 y bcl-xl). Se sabe también que el NF-kB estimula la proliferación celular por medio de la inducción de factores de crecimiento (interleuquina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)) o reguladores del ciclo celular (ciclina D1 y c-myc). El NF-kB podría participar en la resistencia de las células tumorales a los tratamientos después de la expresión de la proteína multiresistente (MDR). El NF-kB podría promover la metástasis por medio de la inducción de las enzimas degradantes de la matriz extracelular, metaloproteinas de matriz 9 (MMP9) y activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA). Además, la mayoría de los fármacos antineoplásicos reales activan también el NF-kB, un evento que interfiere con los tratamientos.

45 Por consiguiente se ha propuesto que la inhibición de NF-kB podría ser una terapia adyuvante para el cáncer. Los dímeros del NF-kB se mantienen inactivos en el citosol por subunidades inhibidoras de la familia IκB. Estimulando a la célula por un amplio espectro de estímulos, las moléculas de IκB son fosforiladas en 2 residuos de serina críticos por 2 quinasas específicas muy relacionadas, IKK1, o α, e IKK2, o β, que junto con el modulador esencial de IKKγ/NF-kB (NEMO) de la proteína armazón forman el complejo IKK que integra las señales para la activación de NF-kB. La fosforilación de la serina da como resultado la poliubiquitinación de IκB y su subsiguiente degradación por proteasoma. Si la transfección de una forma super-represora de la molécula inhibidora IκB-α es muy específica para bloquear NF-kB, su uso está restringido a líneas celulares.

50 Se ha demostrado que el bloqueo farmacológico de la quinasa IKK2 con un derivado de anilino pirimidina cubierto por la solicitud de patente PCT WO/02/46171 impedía que TNF-α impidiera la activación de NF-kB en las células leucémicas de Jurkat (Frelin et al., *Oncogene* 2003 (22) páginas 8187-8194) y por consiguiente que estos derivados pueda usarse como adyuvantes en el tratamiento de cáncer, preferiblemente en el caso de que el cáncer sea de colon, LMA, de recto, próstata, hígado, pulmones, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñones, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, testículos, vejiga urinaria, ovario o útero.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) como principio activo que es adecuada para la encapsulación en cápsulas duras y el método para tratar cánceres por su administración oral. En consecuencia, la invención proporciona una composición de relleno líquida del derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) para una forma farmacéutica en cápsulas. En una realización preferida la cápsula es una cápsula dura. La composición farmacéutica tiene un buen cumplimiento por los pacientes y permite una elevada biodisponibilidad *in vivo*.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 La composición de relleno líquida comprende el derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en un polietilenglicol, un éster de glicerílico de ácido cáprico o una de sus mezclas. En una realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de modo que la mezcla final, es decir el derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) y el excipiente, esté en forma líquida. La composición de la cápsula para encapsular la composición de relleno líquida puede ser gelatina. En una realización preferida, la cápsula es una cápsula dura, más preferiblemente una cápsula de gelatina dura tamaño 00.

20 Preferiblemente la composición de relleno líquida es termoplástica y se solidifica después del relleno.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable preferido es un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio comprendido entre 400 y 800, más preferiblemente comprendido entre 570 y 630, por ejemplo Lutrol E600®.

25 La composición de relleno líquida puede comprender además un segundo polietilenglicol, preferiblemente con un peso molecular medio comprendido entre 3000 y 5000, preferiblemente entre 3500 y 9500, por ejemplo PEG 4000®.

En una realización preferida de la invención, la composición de relleno líquida comprende entre 5% y 15% del derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I), entre 65% y 85% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 3500 y 4500 y entre 10% y 20% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 570 y 630.

30 Más preferiblemente, la composición de relleno líquida comprende 11% del derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I), 79% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 3500 y 4500 y 10% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 570 y 630.

35 Alternativamente, el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de un éster glicerílico de ácido cáprico, más preferiblemente monocrato de glicerilo, por ejemplo Capmul MCM®.

40 Por otra parte, la composición farmacéutica administrable por vía oral de acuerdo con la presente invención puede comprender el derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) y una mezcla equimolar de un polietilenglicol y un éster glicerílico de ácido cáprico, preferiblemente, una mezcla equimolar de monocrato de glicerilo y un polietilenglicol con un peso molecular medio comprendido entre 400 y 800, más preferiblemente un polietilenglicol con un peso molecular medio comprendido entre 570 y 630.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se formula en forma de cápsulas rellenas de líquido para administración oral.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, preferiblemente leucemia mielógena aguda.

Más características de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción de algunos ejemplos proporcionados con fines únicamente ilustrativos, sin limitación.

50 Ejemplo 1

Ensayos de solubilización de un derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I).

55 Se produjeron diferentes lotes de principio activo molido. Diferentes muestras de derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) se micronizaron en un micronizador de molido por chorro PilotMill-3 utilizando diferentes presiones en las boquillas y velocidades de alimentación. Se utilizó nitrógeno como gas de tratamiento. La Tabla 1 resume todas las condiciones del proceso utilizadas para cada lote producido y la distribución del tamaño de partículas obtenido (medido por la LLS (Leukemia & Lymphoma Society)).

Tabla 1

ID del lote de partida de Fórmula (I)	Presión en la boquilla (bares)	Presión de inyección (bares)	Velocidad de alimentación (rpm)	DTM* (µm)	ID del lote producido de Fórmula (I)
61569-02	5	5,0	2	d (0,1) 0,90; d (0,5) 2,76; d (0,9) 9,90	FD050007
O5058086	4	7,5	5	d (0,1) 1,13; d (0,5) 5,06; d (0,9) 15,81	FD050092

60 *DTM = Distribución del tamaño de partículas

Posteriormente con el fin de analizar la solubilidad de la anilino pirimidina of Fórmula (I) e identificar los excipientes preferidos, se prepararon diez soluciones del lote FD050007 y diez soluciones del lote de partida 61569-02 y se analizaron con un ensayo de solubilidad visual.

- 5 En la Tabla 2 se recoge un resumen de los datos de la solubilidad aparente del derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) en diferentes excipientes.

Tabla 2

ID del agente solubilizante	Lote	
	Lote de partida (61569-02)	Lote del compuesto de Fórmula (I) molido (FD050007)
Transcutol HP (éter monoetilico de dietilenglicol)	Suspensión	26,2 mg/ml
Labrasol (caprilocaproilo-macrogol-glicérido)	Suspensión	26,3 mg/ml
Labrafil M1944CS (oleoil-macrogol-glicérido)	Suspensión	Suspensión
Cremophor EL (aceite de ricino-óxido de etileno)	Suspensión	Suspensión
Capmul GMO-50 (monoestearato de glicerilo)	20,2 mg/ml	19,6 mg/ml
Capmul MCM C10 (monocaprato de glicerilo)	59,5 mg/ml	54 mg/ml
Lutrol E600 (PEG 600)	104 mg/ml	115 mg/ml
Capmul MCM-Lutrol E600 1:1	115 mg/ml	115 mg/ml
Vitamina E TPGS	Sólido	Sólido
HP-β -CD	-	5,75 mg/ml

- 10 Como se muestra en la Tabla 2, la anilino pirimidina de Fórmula (I) presenta mejor solubilidad, en particular cuando está molida y disuelta a continuación en Capmul MCM C10, Lutrol E600 y en una mezcla de Capmul MCM-Lutrol E600 1:1.

Ejemplo 2

Preparación de cápsulas rellenas de líquido que comprenden un derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) micronizado

- 15 Se prepararon por homogeneización suspensiones termoplásticas de derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I) y de los excipientes seleccionados entre los descritos en el Ejemplo 1 (es decir Capmul MCM C10, Lutrol E600 y una mezcla de Capmul MCM-Lutrol E600 1:1). Las suspensiones termoplásticas se utilizaron a continuación para rellenar cápsulas de gelatina dura tamaño 00.

Después de la preparación de las cápsulas, las suspensiones termoplásticas se solidificaron.

- 20 Se prepararon diferentes mezclas cuya composición se recoge en la Tabla 3.

Tabla 3

ID del componente (%)	MEZCLAS PARA RELLENAR LAS CÁPSULA (ID del lote)					
	FD050011	FD050012	FD050013	FD050111	FD050124	FD050125
Lote del compuesto de Fórmula (I) FD050007	10	10	10	-	-	-
Lote del compuesto de Fórmula (1) FD050092	-	-	-	11	11	-
Lutrol E600	90	-	45	10	10	10
Capmul MCM	-	90	45	-	-	-
PEG 4000	-	-	-	79	79	90

Ejemplo 3

Ensayos comparativos de bio-disponibilidad

5 La bio-disponibilidad de la composición FD050124 en cápsulas de gelatina duras rellenas de líquido, como se ha descrito en el Ejemplo 2, se comparó con la de un derivado de anilino pirimidina Fórmula (I) formulada como un granulado para pulverización por la parte superior y como un complejo con CD (ciclodextrina) secado por pulverización, cuyas preparaciones se describen a continuación.

10 Preparación de granulado para pulverización por la parte superior de un derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I):

15 Se utilizó derivado de anilino pirimidina micronizado de Fórmula (I), lote FD050007, obtenido como en el Ejemplo 1, para producir un granulado por granulación por pulverización por la parte superior. En el proceso de granulación por pulverización por la parte superior, se fluidifican las partículas en polvo en una corriente de aire y además se pulveriza un fluido de granulación desde una boquilla sobre el lecho de polvo. Se inyecta aire filtrado y calentado a través del recipiente para fluidificar las partículas y mezclar el polvo. Se bombea fluido de granulación desde un depósito a través de una boquilla de pulverización colocada sobre el lecho de partículas. El fluido hace que se adhieran las partículas de polvo primarias cuando colisionan las gotitas y las partículas. Se pulveriza suficiente líquido para producir gránulos del tamaño requerido; a continuación se detiene la pulverización, pero la corriente de aire fluidificante calentado se deja sobre él para secar los gránulos húmedos. Era necesaria una dilución final con lactosa y lubricante para producir un polvo con una buena fluidez y proceder al llenado de la bosa.

20 La composición granulada final se muestra en la Tabla 4.

25 Tabla 4

ID DEL COMPONENTE	Sobres rellenos de composición granulada por pulverización superior			
	%	5 mg/unidad	50 mg/unidad	100 mg/unidad
Fórmula (I)	1	5,0 mg	50,0 mg	100,0 mg
Granulac 200	0,88	4,4 mg	44,0 mg	88,0 mg
Avicel PH 102	2,2	11,0 mg	110,0 mg	220,0 mg
Kollidon 90F	0,22	1,1 mg	11,0 mg	22,0 mg
Tabletose 80	95,5	478,0 mg	4780,0 mg	9560,0 mg
Estearato de Mg	0,1	0,5 mg	5,0 mg	10,0 mg
TOTAL	*	500 mg	5000 mg	10000 mg

Preparación de complejo con CD secado por pulverización de un derivado de anilino pirimidina de Fórmula (I):

Se utilizó el derivado de anilopirimidina de Fórmula (I), lote FD050007, obtenido como en el Ejemplo 1, para producir un complejo con CD líquido tratado por secado por pulverización.

5 El secado por pulverización es un método en el que soluciones o suspensiones se secan rápidamente formando partículas por atomización del líquido en una cámara calentada. El secado por pulverización puede realizarse utilizando sistemas acuosos o sistemas a base de disolventes en condiciones controladas. En principio, se pulveriza una solución del fármaco a temperatura y presión elevadas en un recipiente cerrado con el fin de evaporar el líquido y obtener un producto seco, que se recoge por medio de un ciclón en el que se separa del gas de tratamiento. La ventaja de esta técnica es que es posible obtener un material amorfo, más soluble que el principio activo propiamente dicho.

10 Se preparó una solución 75:25 de EtOH:H₂O que contenía 20,25 mM de un derivado de anilopirimidina de Fórmula (I) y 50 mM de HP-β-CD (Hidroxipropil-β-ciclodextrina – relación molar 1:2,5) disolviendo el principio activo en EtOH y la HP-β-CD en agua purificada.

15 A continuación, se mezclaron las dos soluciones en la relación deseada para obtener una solución 75:25 de EtOH:H₂O y se colocaron en un baño termostático para disolución a 40°C con agitación constante a 250 rpm durante 48 horas. En ningún caso se observó precipitado. Los lotes se produjeron secando por pulverización la solución en un secador Buchi Mini Spray modelo B-191. Las condiciones de operación utilizadas fueron las siguientes:

20	Temperatura de entrada	110°C
	Temperatura de salida	64°C
	Aspiración	100%
	Caudal de aire	700 m ³ /h
25	Presión de atomización	7 bares
	Velocidad de la bomba	15 ml/min
	Boquilla	0,7 mm

Se necesitó una etapa más de mezclamiento para producir una mezcla física que se utiliza en el llenado del sobre. La composición de la mezcla que resulta de esta etapa adicional de mezclamiento se resume en la Tabla 5.

30 **Tabla 5**

ID DEL COMPONENTE	(%)	Mezcla para los sobres (ID del lote)
Fórmula (I)		9,1
Tabletose 80		90,2
Estearato de Mg		0,7

A continuación se sometió esta mezcla, como práctica común de la producción farmacéutica, a por ejemplo una compactación en seco en dos etapas amasándola y moliéndola posteriormente antes de obtener la mezcla final que se utiliza en el llenado del sobre.

35 Por tanto se mezcló en primer lugar el complejo con CD con la mitad de la relación de Tabletose 80 y se comprimió en comprimidos de 11 mm. A continuación se molieron los comprimidos en un molino Fitzpatrick con tamiz 0,5 mm (FS75) y se comprimieron de nuevo y tamizaron. Finalmente el granulado seco producido de este modo se mezcló con la otra mitad de Tabletose 80 y estearato de Mg como lubricante.

40 La composición de la mezcla final se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

ID DEL COMPONENTE	Sobres con complejo de CD secado por pulverización			
	%	5 mg/unidad	50 mg/unidad	100 mg/unidad
Fórmula (I)	1	5,0 mg	50,0 mg	100,0 mg
HP-β-CD	8,1	40,5 mg	405,0 mg	810,0 mg
Tabletose 80	90,2	451,0 mg	4510,0 mg	9020,0 mg
Estearato de Mg	0,7	3,5 mg	35,0 mg	70,0 mg
TOTAL	*	500 mg	5000 mg	10000 mg

45 Comparación de la biodisponibilidad:

Cápsulas rellenas de líquido, granulado y complejo con CD secado por pulverización conservadas en las condiciones de la ICH mostraron que eran estables después de 6 meses hasta 40°C±75% de HR.

50 Tres formulaciones se ensayaron oralmente en ratas, como Formulación (a): complejo con CD de un derivado de anilopirimidina de Fórmula (1);
Formulación (b): un derivado de anilopirimidina de Fórmula (I) en gránulos;
Formulación (c): un derivado de anilopirimidina de Fórmula (I) en cápsulas rellenas de líquido.

Las cápsulas rellenas de líquido proporcionaron la mayor exposición *in vivo*; se encontró que la biodisponibilidad relativa del fármaco era aproximadamente el doble que la obtenida con las otras dos formulaciones, gránulos pulverizados por la parte superior y complejo de ciclodextrina, y aproximadamente 20% mayor que la obtenida con la suspensión de derivado de anilopirimidina micronizado de Fórmula (I) como se muestra en la Tabla 7.

5

Tabla 7

	Formulación (a) 10 mg/kg	Formulación (b) 10 mg/kg	Formulación (c) 1 cps/rata 11,3 mg/kg
C _{max} , (ng/mL)	4253	3945	7475
t _{max} , (h)	2	4	4
ABC* (h* ng/mL)	36865	35923	77580
t ^{1/2} (h)	4,2	3,6	4,2
TPM** (h)	6,8	8,2	9,9
Rel F	0,66	0,64	1,22

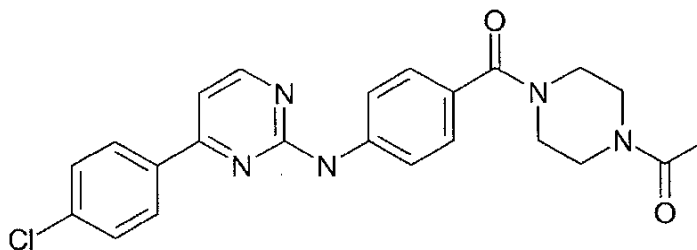
*ABC = área bajo la curva.

**TPM = tiempo de permanencia medio

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oral que comprende una forma farmacéutica en cápsula que contiene una composición de relleno líquida, incluyendo dicha composición líquida:
un derivado de anilino pirimidina que tiene como principio activo el compuesto de Fórmula (I)



(I)

- y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en un polietilenglicol, un éster glicerílico de ácido cáprico o cualquiera de sus mezclas.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de modo que esté en forma líquida.
- 15 3. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el polietilenglicol tiene un peso molecular medio comprendido entre 400 y 800.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque el polietilenglicol tiene un peso molecular medio comprendido entre 570 y 630.
- 20 5. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 3 o 4, caracterizada porque comprende un segundo polietilenglicol con un peso molecular medio comprendido entre 3000 y 5000.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque el segundo polietilenglicol tiene un peso molecular medio entre 3500 y 4500.
- 25 7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende entre 5% y 15% de una anilino pirimidina de Fórmula (I), entre 65% y 85% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 3500 y 4500 y entre 10% y 20% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 570 y 630.
- 30 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende 11% de una anilino pirimidina de Fórmula (I), 79% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 3500 y 4500 y 10% de polietilenglicol con un peso molecular medio entre 570 y 630.
- 35 9. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el éster glicerílico de ácido cáprico es monocaprato de glicerilo.
10. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende una mezcla equimolar de polietilenglicol y un éster glicerílico de ácido cáprico.
- 40 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque comprende una mezcla equimolar de monocaprato de glicerilo y un polietilenglicol con un peso molecular medio comprendido entre 400 y 800.
12. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 10 u 11, caracterizada porque comprende una mezcla equimolar de monocaprato de glicerilo y un polietilenglicol con un peso molecular medio comprendido entre 570 y 630.
- 45 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la forma farmacéutica en cápsula es una cápsula rellena de líquido.
14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición de relleno líquida es una suspensión termoplástica.
- 50 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que la suspensión termoplástica se solidifica después del llenado.
16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en la que dicha forma farmacéutica en cápsula es una cápsula dura.
- 55 17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que dicha forma farmacéutica en cápsula es una cápsula de gelatina dura tamaño 00.

18. El uso de una composición farmacéutica oral según las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

19. El uso según la reivindicación 18, caracterizado porque el cáncer es leucemia mielógena aguda.