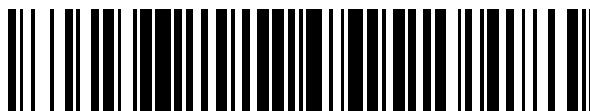


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 830**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2003 E 03792708 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1547588**

54 Título: **Preparación de cápsula blanda**

30 Prioridad:

20.08.2002 JP 2002239584

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.03.2014

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAMURA, REIKO y
EGAWA, YUYA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 448 830 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

Preparación de cápsula blanda

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación de cápsula blanda con estabilidad a largo plazo que comprende ácido (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico útil como un medicamento para suprimir la recaída de hepatoma.

10

Antecedentes técnicos

El pronóstico del hepatoma es extremadamente malo, porque la recaída se observa a una proporción anual de aproximadamente el 25% después del tratamiento terapéutico. Según esto, uno de los objetos importantes destacados es la prevención de la recaída del hepatoma, así como la detección temprana y la terapia de hepatoma.

15

El ácido (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico (de aquí en adelante abreviado algunas veces como "NIK-333" en la especificación) es conocido como un compuesto que tiene efectos en el retraso o la prevención de recaída después del tratamiento terapéutico del hepatoma. Muto y col., describieron que, a lo largo de un año de administración oral de NIK-333 a pacientes después del tratamiento terapéutico del hepatoma, se reveló que el compuesto tenía una alta seguridad y suprimía la recaída del hepatoma, aumentando con ello la tasa de supervivencia de los pacientes (New Eng. J. Med., 334, 1561, 1996; New Eng. J. Med., 340, 1046, 1999).

20

Sin embargo, NIK-333 es inestable en la luz, calor, u oxígeno, y susceptible a oxidación. Por tanto, se requieren varias técnicas para la preparación de fármacos. Incluyendo las vitaminas lipofílicas como ejemplos típicos, la mayor parte de los medicamentos lipofílicos son inestables en la luz y el calor y susceptibles a oxidación, y por tanto, se conocen varias técnicas estabilizantes para la preparación de fármacos que comprenden estos medicamentos. Respecto a la preparación de fármacos que comprenden NIK-333, se divulga un método en donde un compuesto de poliprenilo se disuelve en aceite de cacahuete para preparar una solución en la Publicación de patente japonesa (Kokoku) (Sho) No. 63-32058 (1988), y se divulga una preparación farmacéutica formulada cargando NIK-333 junto con aceite de cacahuete en una cápsula en la publicación sin examinar de patente japonesa (Kokai) No. 10-167960 (1998). Sin embargo, las preparaciones farmacéuticas obtenidas mediante estos métodos aún tienen problemas de inestabilidad y no son satisfactorias para un uso práctico.

25

30

El documento EP 0 847 754 A1 describe una composición farmacéutica anticarcinogénica que contiene ácido 3,7,11,15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico o una sal del mismo. El fármaco se administra como un polvo.

35

El documento WO00/51571 A2 describe un sistema de cápsula que contiene tazaroteno (nicotinato de etil-6-[(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etinilo] como un retinoide activo.

40

Divulgación de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación de cápsula blanda con estabilidad a largo plazo que comprende NIK-333.

45

Los inventores de la presente invención realizaron varias investigaciones para proporcionar una preparación de cápsula blanda de NIK-333 con estabilidad a largo plazo. Como resultado, encontraron que el objeto anterior era alcanzable dispersando NIK-333 en un aceite vegetal y cargando la dispersión resultante en una cápsula blanda que tiene un efecto bloqueante de la luz. La presente invención se logró en base a estos descubrimientos.

50

La presente invención proporciona, por tanto, una preparación de cápsula blanda que comprende una dispersión del ácido (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico en un aceite vegetal cargada en una cápsula blanda que comprende una envoltura que tiene un efecto bloqueante de la luz, en donde el aceite vegetal tiene un índice de yodo mayor de 100.

55

Según una forma de realización preferida de la presente invención, se proporcionan: la preparación de cápsula blanda anteriormente mencionada, en donde la dispersión comprende un tensioactivo; la preparación de cápsula blanda anteriormente mencionada, en donde el aceite vegetal es un aceite de soja o un aceite de sésamo; la preparación de cápsula blanda anteriormente mencionada, en donde la envoltura que tiene el efecto bloqueante de la luz comprende un agente bloqueante de la luz; la preparación de cápsula blanda anteriormente mencionada, en donde el agente bloqueante de la luz es óxido de titanio y/u óxido férrico amarillo; la preparación de cápsula blanda anteriormente mencionada, en donde la envoltura consiste en succinil-gelatina; y la preparación de cápsula blanda anteriormente mencionada, en donde el tensioactivo es uno o más tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en monoestearato de glicerol, sesquioleato de sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitano y éster de ácido graso y sacarosa.

60

65

Mejor manera de llevar a cabo la invención

El ácido (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico es una sustancia conocida divulgada en la Publicación de patente japonesa (Kokoku) No. (Sho) 63-32058 (1988) y J. Chem. Soc. (c), 2154, 1966, y fácilmente disponible para los expertos en la materia.

Como el aceite vegetal, se pueden usar aceites vegetales naturales derivados de plantas, o aceites modificados obtenidos por modificación de aceites vegetales naturales, o se pueden usar aceites sintetizados que tienen propiedades similares a esas de los aceites vegetales naturales o aceites modificados. Los ejemplos típicos de aceites vegetales incluyen aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de sésamo. Como el aceite vegetal, se prefieren aceites que tienen un índice de yodo de más de 100, preferiblemente un índice de yodo de 104 o mayor, y se prefiere un aceite semisecante (que tiene un índice de yodo de más de 100 y menos de 130) o un aceite secante (que tiene un índice de yodo de 130 o mayor). Un aceite no secante (que tiene un índice de yodo de 100 o menos) algunas veces puede producir insuficiente estabilización de NIK-333. El índice de yodo se puede calcular, por ejemplo, mediante el método de Wijs descrito en "Método de prueba para aceites y grasas" de la farmacopea japonesa. La densidad relativa del aceite vegetal es, por ejemplo, 0,914 o más, preferiblemente 0,917 o más. Un límite superior de la densidad relativa es, por ejemplo, aproximadamente 0,922. Preferiblemente, se puede usar aceite de soja o aceite de sésamo. Se pueden mezclar y usar dos o más tipos de aceites vegetales. Cuando se prepara una dispersión dispersando NIK-333 en el aceite vegetal, se puede usar un tensioactivo. Generalmente, se prefiere usar el tensioactivo. Como el tensioactivo, los ejemplos incluyen, monoestearato de glicerol o sesquioleato de sorbitano como un tensioactivo de bajo HLB, monooleato de polioxietileno sorbitano como un tensioactivo de alto HLB, éster de ácido graso y sacarosa, y similares. Preferiblemente, se puede usar una combinación de un tensioactivo de bajo HLB y un tensioactivo de alto HLB. Por ejemplo, se prefiere una combinación de monooleato de polioxietileno sorbitano y monoestearato de glicerol. Aunque no se pretende estar unido por ninguna teoría específica, un tensioactivo de bajo HLB contribuye a añadir una propiedad espesante y una estabilidad de suspensión, y un tensioactivo de alto HLB contribuye a formar una dispersión en el aparato digestivo cuando la preparación se administra a un cuerpo vivo.

Además, se puede usar un agente de suspensión. Como el agente de suspensión, los ejemplos incluyen cera de abeja amarilla o cera de abeja blanca, ésteres de ácidos grasos y glicerol, y aceite hidrogenado.

Como la envoltura de una cápsula blanda, los ejemplos incluyen gelatina, succinil-gelatina, y similares, y se prefiere usar succinil-gelatina.

La envoltura que tiene un efecto bloqueante de la luz se puede obtener añadiendo un agente bloqueante de la luz, que inhibe la absorción de luces tal como rayos ultravioleta, a una envoltura normal que consiste en gelatina, succinil-gelatina, y similares.

Como agente bloqueante de la luz, se puede usar un agente bloqueante de la luz normal tal como óxido de titanio. Cuando se alcanza de forma insuficiente un efecto bloqueante de la luz usando solo óxido de titanio, se prefiere que se use otro agente bloqueante de la luz (por ejemplo, un agente colorante) en combinación. Como el agente bloqueante de la luz, se deben seleccionar agentes que ni interaccionen con NIK-333 ni se liberen en una dispersión contenida en una cápsula blanda.

Como el agente bloqueante de la luz, un ejemplo incluye óxido de titanio, y ejemplos adicionales incluyen agentes convencionalmente usados como un agente bloqueante de la luz o un agente colorante, tal como óxido férrico amarillo, amarillo alimentario 4, amarillo alimentario 5, rojo alimentario 3, rojo alimentario 102, rojo alimentario 105, rojo alimentario 106 u óxido férrico rojo. En la presente invención, una combinación de óxido de titanio y óxido férrico amarillo es la más preferiblemente usada.

Según la presente invención, la adición de glicerol concentrado o D-sorbitol como un plastificante en la envoltura con frecuencia es preferida.

La relación de cada ingrediente en la dispersión cargada en la preparación de cápsula blanda no está particularmente limitada. Generalmente, cada ingrediente se usa en el siguiente intervalo.

El aceite vegetal se usa en una relación de 0,5 a 10 partes en peso, preferiblemente de 0,7 a 3 partes en peso basado en NIK-333 (como 1 parte en peso). El tensioactivo se usa en una relación de 0,05 a 0,4 partes en peso, preferiblemente de 0,02 a 0,2 partes en peso basado en el aceite vegetal como 1 parte en peso. El agente bloqueante de la luz se puede usar en una cantidad que sea suficiente para inhibir casi por completo la absorción de luces tales como rayos ultravioleta, y generalmente se usa en una relación de 0,0005 a 0,05 partes en peso, preferiblemente de 0,001 a 0,01 partes en peso basado en la envoltura como 1 parte en peso. Un tamaño de partícula de NIK-333 en la dispersión no está particularmente limitado, y puede ser, por ejemplo, de 30 a 50 μm .

La preparación de cápsula blanda de la presente invención se puede preparar fácilmente cargando la dispersión que comprende NIK-333 dentro de la envoltura de la cápsula mediante un método normal y sellando la cápsula.

Ejemplos

5 La presente invención se explicará más específicamente mediante referencia a algunos ejemplos típicos que están dentro del ámbito de la presente invención. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 (prueba de estabilidad)

10 Se introdujo NIK-333 en una botella sellada y la botella se puso en una bolsa de aluminio. Esta muestra se almacenó a 25°C, y después de 0, 1 y 3 meses, se midieron los índices de peróxido. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Periodo de almacenamiento (meses)	0	1	3
Índice de peróxido (meq/kg)	0,4	6,2	14,4

Ejemplo 2 (prueba de estabilidad en varios aceites)

20 Se dispersó NIK-333 en cada uno de aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, o triglicérido de cadena media (TCM) (33% p/p), y cada dispersión se dividió en viales marrones. El aire en cada vial se substituyó con gas argón. La dispersión se almacenó a 25 o 40°C, y después de 0, 2 y 4 semanas, se evaluaron las purezas mediante HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 2 y 3.

Tabla 2

	Almacenamiento a 25°C (proporción residual de NIK-33 (%))		
	Periodo de almacenamiento (semanas)		
	0	2	4
aceite de soja	100,0	100,0	100,0
aceite de sésamo	100,0	100,1	99,4
*aceite de cacahuete	100,0	99,9	97,1
TCM	100,0	67,7	17,5

* comparativo

25

Tabla 3

	Almacenamiento a 40°C (proporción residual de NIK-33 (%))		
	Periodo de almacenamiento (semanas)		
	0	2	4
aceite de soja	100,0	98,2	99,2
aceite de sésamo	100,0	99,8	98,5
*aceite de cacahuete	100,0	98,0	63,3
TCM	100,0	54,4	0,0

* comparativo

Ejemplo 3 (preparación de una dispersión)

NIK-333	150 mg
monooleato de polioxietileno sorbitano	15 mg
monoestearato de glicerol	6 mg
aceite de soja	204 mg

35 Se calentaron el aceite de soja, monooleato de polioxietileno sorbitano y monoestearato de glicerol en la formulación anterior para la disolución y después se enfriaron. NIK-333 se mezcló y dispersó en la mezcla, y después la mezcla se desgasó para obtener una dispersión.

Ejemplo 4 (preparación de una envoltura de cápsula blanda)

succinil-gelatina	134 mg
glicerol concentrado	27 mg
solución de D-sorbitol	27 mg
óxido de titanio	1,3 mg

40 El glicerol concentrado, la solución de D-glicerol al 70% y el óxido de titanio en la formulación anterior, y agua se agitaron para obtener una dispersión. A la dispersión se añadió una solución de succinil-gelatina calentada a 60°C, y

se agitó para la disolución. La mezcla se desgasó a presión reducida y la viscosidad de la mezcla se ajustó usando agua purificada para obtener una envoltura de cápsula blanda.

Ejemplo 5 (preparación de una envoltura de cápsula blanda)

5	succinil-gelatina	134 mg
	glicerol concentrado	27 mg
	solución de D-sorbitol	27 mg
	óxido de titanio	0,7 mg
	óxido férrico amarillo	0,5 mg

Se preparó una envoltura de cápsula blanda de la misma manera que la del ejemplo 4, excepto que se usó óxido férrico amarillo.

10 Ejemplo 6 (prueba de fotoestabilidad)

La dispersión obtenida en el ejemplo 3 se introdujo dentro de la envoltura de la cápsula blanda obtenido en el ejemplo 4 y 5 usando una máquina de relleno de cápsulas (máquina de relleno de tipo rotatorio fabricada por Leiner). Las preparaciones de cápsulas blandas obtenidas se sometieron a una prueba de fotoestabilidad (iluminación global 1,2 millones de lux·h), y se midieron los contenidos de NIK-333 por HPLC para obtener tasas residuales.

Tabla 4

	Fotoestabilidad (tasa residual de NIK-333 (%))	
	Antes de la irradiación	Después de la irradiación
Ejemplo 4	100,0	98,3
Ejemplo 5	100,0	100,0

20 Ejemplo 7 (preparación de una composición farmacéutica)

NIK-333	75 mg
monooleato de polioxietileno sorbitano	8 mg
monoestearato de glicerol	3 mg
aceite de soja	102 mg

Se preparó una composición farmacéutica según la formulación anterior de la misma manera de la del ejemplo 3.

Ejemplo 8 (preparación de una envoltura de cápsula blanda)

succinil-gelatina	78 mg
glicerol concentrado	16 mg
solución de D-sorbitol	16 mg
óxido de titanio	0,4 mg
óxido férrico amarillo	0,3 mg

30 Se preparó una envoltura de cápsula blanda según la formulación anterior de la misma manera que la del ejemplo 5. Se obtuvo además una preparación de cápsula blanda de la misma manera que la del ejemplo 6.

Ejemplo 9 (prueba de estabilidad)

35 La preparación de cápsula blanda obtenida en el ejemplo 8 se almacenó a 25°C y humedad relativa del 60% (HR 60%), y a 40°C y humedad relativa del 75% (HR 75%), y se midieron los contenidos e índices de peróxido. Los contenidos de NIK-333 se muestran en la tabla 8, y los índices de peróxido se muestran en la tabla 6.

Tabla 5

Condición de almacenamiento	Contenido de NIK-333 (%)					
	Periodo de almacenamiento (meses)					
	0	1	6	12	18	24
25°C, HR 60%	102,5	100,5	100,8	100,2	101,2	100,8
40°C, HR 75%	102,5	101,1	101,5	-	-	-

Tabla 6

Condición de almacenamiento	Índice de peróxido (meq/kg)					
	Periodo de almacenamiento (meses)					
	0	1	6	12	18	24
25°C, HR 60%	0,3	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8
40°C, HR 75%	0,3	0,7	1,1	-	-	-

Aplicabilidad industrial

- 5 La preparación de cápsula blanda de la presente invención es estable incluso después de un almacenamiento a largo plazo, aunque NIK-333 es una sustancia muy inestable.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación de cápsula blanda que comprende una dispersión de ácido (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico en un aceite vegetal cargado en una cápsula blanda que comprende una envoltura que tiene un efecto bloqueante de la luz, en donde el aceite vegetal es un aceite vegetal que tiene un índice de yodo de más de 100 o una mezcla de los mismos.
- 10 2. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 1, en donde la dispersión comprende uno o más tensioactivos.
3. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 2, en donde el tensioactivo es uno o más tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en monoestearato de glicerol, sesquioleato de sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitano y éster de ácido graso y sacarosa.
- 15 4. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 2, que comprende monooleato de polioxietileno sorbitano y monoestearato de glicerol como los tensioactivos.
- 20 5. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 1 a 4, en donde el aceite vegetal es aceite de soja, aceite de sésamo o una mezcla de los mismos.
6. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 1 a 5, en donde la envoltura que tiene el efecto bloqueante de la luz comprende un agente bloqueante de la luz.
- 25 7. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 6, en donde el agente bloqueante de la luz es óxido de titanio, óxido férrico amarillo o una mezcla de los mismos.
8. La preparación de cápsula blanda según la reivindicación 1 a 7, en donde la envoltura consiste en succinil-gelatina.