

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 259**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2008** **E 08866771 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014** **EP 2223683**

54 Título: **Preparación antitumoral de material particulado oral**

30 Prioridad:

**27.12.2007 JP 2007335754**

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

**14.07.2014**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-27, KANDANISHIKI-CHO**  
**CHIYODA-KU, TOKYO 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**OHNISHI, YOSHITO y**  
**OGATA, TETSUO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 476 259 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 antitumoral de material particulado oral****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una preparación antitumoral de material particulado oral, recubierta con una película de recubrimiento con una base de sacárido.

**10 Antecedentes de la invención**

De acuerdo con el "Latest Cancer Statistics", publicado por el Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japón, la tasa de incidencia de cáncer (año 2000) es de 11% para los hombres y 10% para las mujeres de hasta 64 años de edad, y 27% para los hombres y 17% para las mujeres de hasta 74 años de edad. Por otra parte, de acuerdo con las "Estadísticas Vitales", publicadas por el Departamento de Estadística e Información, Secretaría del Ministro, Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social, el cáncer se ha clasificado en el primer lugar entre las causas de muerte en Japón desde el año 1981, y en el año 2004, el número de muertes fue de 320.315, y la tasa de mortalidad fue del 31,1% del número total de muertes.

Los métodos para el tratamiento de cáncer que afecta a muchas personas incluyen como tales, por ejemplo, la terapia quirúrgica, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia génica, la inmunoterapia.

Entre estos, la quimioterapia se refiere a una terapia con fármacos que se lleva a cabo mediante el uso de agentes antitumorales, y los agentes antitumorales se formulan en, por ejemplo, inyectables, comprimidos, cápsulas, jarabes secos, gránulos.

Muchos de los métodos terapéuticos que hacen uso de inyectables implican administración lenta mediante goteo intravenoso, y los pacientes se ven obligados a ser controlados durante mucho tiempo. Por otra parte, las preparaciones orales tales como las cápsulas y comprimidos tienen la gran ventaja de que puesto que los pacientes pueden tomar medicamentos en lugares distintos del hospital, por ejemplo en el hogar o en el lugar de trabajo, la administración de las preparaciones no ocasiona mayores inconvenientes en sus vidas diarias. Por lo tanto, para aquellos pacientes que no son susceptibles de recibir tratamiento mediante la hospitalización a largo plazo después de la cirugía, las preparaciones orales se utilizan a menudo como un medio para la terapia adyuvante después de que los pacientes son dados de alta del hospital.

Sin embargo, en la práctica clínica, las personas de edad avanzada que tienen altas tasas de incidencia de cáncer, a menudo tienen dificultades para tragar los comprimidos o las cápsulas, como resultado del deterioro de la función de deglución. Por otra parte, algunos de los pacientes de cáncer no pueden ingerir físicamente comprimidos o cápsulas porque están ingiriendo nutrición a través de una fistula gástrica, una sonda de alimentación o similar. Por esa razón, la condición actual es tal que los farmacéuticos pulverizan los comprimidos o extraen el contenido de las cápsulas para administrar los productos en forma de preparaciones de material particulado.

En general, ya que muchos de los ingredientes activos que presentan efectos antitumorales tienen semejante alta actividad farmacológica que se clasifican como venenos mortales, el manejo de este tipo de ingredientes activos requiere máxima atención. Sin embargo, en las preparaciones antitumorales preparadas por medio de una operación de pulverización de comprimidos o de extracción del contenido de cápsulas, los fármacos contenidos en las preparaciones están en un estado expuesto, y por lo tanto, siempre hay un riesgo de exposición a los fármacos que tienen alta actividad farmacológica. Es muy probable que esta exposición afecte a los farmacéuticos, así como a los pacientes que toman los medicamentos o los auxiliares que ayudan a los pacientes a tomar los medicamentos.

Mientras tanto, hasta la fecha, las preparaciones, tales como polvos, jarabes secos, gránulos finos, y gránulos se han comercializado como preparaciones de material particulado. Sin embargo, como un ejemplo de tales preparaciones antitumorales de material particulado cuya superficie ha sido modificada para evitar la exposición del fármaco, solo se conocía hasta la fecha una preparación granular provista de un recubrimiento entérico (Documento de Patente 1), y el propósito de recubrimiento en este caso fue principalmente para reducir los efectos secundarios adversos. Por lo tanto, no existe una preparación antitumoral de material particulado que esté provista de un recubrimiento principalmente con el fin de ingerir el medicamento de forma segura. Se contempla que esto podría ser debido a que carece de la consideración de los pacientes, auxiliares médicos y trabajadores de los servicios médicos que se ocupan de los agentes antitumorales que tienen alta actividad farmacológica.

[Documento de Patente 1] JP-A-04-36237

El documento EP-A-1 757 283 describe gránulos que comprenden tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en una razón molar de 1:0,4:1 para su uso en el tratamiento del cáncer. Se diferencia de la materia objeto de la presente solicitud en que la composición no está recubierta.

## Compendio de la invención

### Problemas a ser resueltos por la invención

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación antitumoral de material particulado oral, que permita la ingesta segura de los agentes antitumorales, cuya manipulación podría ser en muchos casos peligrosa debido a su alta actividad farmacológica, y tenga una estabilidad equivalente a la de cápsulas o comprimidos.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "permite la ingesta segura" significa que el fármaco no está expuesto, y no hay ninguna posibilidad de exposición al fármaco durante la producción y la ingesta de la preparación.

### Medios para resolver los problemas

15 Con el fin de abordar el problema descrito anteriormente, los autores de la presente invención intentaron producir una preparación antitumoral de material particulado susceptible de administración oral, utilizando una variedad de bases de recubrimiento de disolución rápida.

20 Como resultado, el riesgo de exposición a los fármacos se eliminó mediante el recubrimiento del fármaco, pero surgió el problema que se advertía un incremento en la cantidad total de sustancias relacionadas, incluyendo nuevas sustancias relacionadas, que no se había advertido en las formulaciones convencionales, y por lo tanto la estabilidad se reducía de manera significativa.

25 Por lo tanto, la obtención de una preparación de material particulado que tenga la superficie recubierta y que tenga una estabilidad equivalente a las formulaciones convencionales mediante el uso de las bases de recubrimiento que se disuelven rápidamente se ha considerado imposible. Sin embargo, los autores de la presente invención llevaron a cabo investigaciones de forma continua desde varios puntos de vista, y de este modo obtuvieron los siguientes resultados.

30 (a) Si se utilizan sacáridos para la base de recubrimiento en lugar de polímeros solubles en agua, se puede mantener una estabilidad equivalente a la de las formulaciones convencionales.  
(b) Una película de recubrimiento de una preparación de material particulado obtenible de este modo es menos susceptible a la abrasión física, y por lo tanto no existe el riesgo de la exposición de los fármacos en el momento de la producción y de la ingestión de la preparación, a la vez que la preparación se puede tomar de forma segura. Además, puesto que la película de recubrimiento se disuelve rápidamente, la biodisponibilidad de la preparación no disminuye.

40 La presente invención se llevó a cabo sobre la base de los descubrimientos anteriores.

Específicamente, la presente invención proporciona una preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos en la que una composición de material particulado que contiene un agente antitumoral administrable por vía oral que es un antimetabolito que tiene un efecto antitumoral está recubierta con un sacárido diferente de un derivado de celulosa.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "preparación de material particulado" se refiere a una preparación obtenida mediante la producción de un producto farmacéutico en forma de polvo o gránulos. La distribución del tamaño de partícula de estos productos farmacéuticos producidos en forma de polvo o gránulos sirve como base para la clasificación en preparación en polvo, preparación de grano fino, preparación granulada, y similares.

### Efectos de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan los siguientes efectos superiores.

(a) Si se utilizan sacáridos para la base de recubrimiento en lugar de polímeros solubles en agua, se puede mantener una estabilidad equivalente a la de formulaciones convencionales.  
(b) Una película de recubrimiento de una preparación de material particulado obtenible de este modo es menos susceptible a la abrasión física, y por lo tanto no hay riesgo de la exposición de los fármacos en el momento de la producción y la ingesta de la preparación. Además, puesto que la película de recubrimiento se disuelve rápidamente, la biodisponibilidad de la preparación no disminuye.  
(c) Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los agentes antitumorales que son en muchos casos difíciles de manipular debido a sus altas actividades farmacológicas, se pueden tomar de forma segura, y se puede obtener una preparación antitumoral de material particulado oral que tiene una estabilidad equivalente a

la de las cápsulas o los comprimidos.

### Descripción detallada de la invención

5 El agente antitumoral de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado siempre que contenga un ingrediente activo que exhiba un efecto antitumoral, e incluye, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales componentes de plantas.

10 Los ejemplos específicos de los agentes alquilantes incluyen agentes antitumorales con una base de cloroetilamina, agentes antitumorales con una base de etilenimina, y agentes antitumorales con una base de éster de ácido sulfónico.

15 Los ejemplos específicos de los antimetabolitos incluyen agentes antitumorales con una base de mercaptopurina, agentes antitumorales metotrexato, agentes antitumorales con una base de fluorouracilo, y agentes antitumorales con una base de citosina.

20 Los ejemplos específicos de los antibióticos antitumorales incluyen mitomicina C, actinomicina D, agentes antitumorales con una base de bleomicina, antibióticos con una base de antraciclina, y agentes antitumorales de neocartinoestatina.

25 Además de esos, también se incluyen, por ejemplo, aceglatona, anastrozol, exemestano, hidrato de hidrocloreto de fadrozol, clorhidrato de procarbazona, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, gefitinib, sobuzoxano, tamibaroteno, tretinoína, bicalutamida, flutamida, mesilato de imatinib, hidrocloreto de erlotinib, tosilato de sorafenib, malato de sunitinib.

30 Entre los agentes antitumorales, los agentes antitumorales administrables por vía oral se utilizan desde los puntos de vista de la eficacia y la seguridad. Según se utiliza en la presente memoria, el "agente antitumoral administrable por vía oral" no está particularmente limitado siempre y cuando el agente contenga un ingrediente activo que sea un antimetabolito que exhiba un efecto antitumoral mediante la ingestión por la boca, pero se prefiere que el agente contenga un ingrediente activo que se comercialice actualmente en forma de preparación oral.

35 Entre los antimetabolitos administrables por vía oral, son particularmente preferidas sus preparaciones combinadas, desde el punto de vista de la mejora de la estabilidad del fármaco. Los antimetabolitos incluyen, por ejemplo, mercaptopurina, metotrexato, capecitabina, carmofur, tegafur, doxifluridina, fluorouracilo, octofosfato de citarabina, hidroxycarbamida, y preparaciones combinadas de tegafur/uracilo y tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico. Entre ellos, es particularmente preferida una preparación combinada de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, y es más preferida una preparación combinada en la que la razón molar de los componentes es 1:0,4:1.

40 La preparación antitumoral de material particulado oral de la presente invención se produce mediante el recubrimiento de una composición de material particulado que contiene los agentes antitumorales antes mencionados, con un sacárido distinto de un derivado de celulosa.

45 El sacárido de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado siempre y cuando sea una especie usada generalmente como excipiente para productos farmacéuticos, y no sea un derivado de celulosa, e incluye, por ejemplo, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos.

50 Los ejemplos de los monosacáridos incluyen triosas (tales como gliceraldehído, dihidroxiacetona), tetrasas (eritrosa, treosa, y similares), pentosas (xilosa, arabinosa, ribosa, desoxirribosa, y similares), hexosas (glucosa, fructosa, galactosa, manosa, y similares), desoxiazúcares (fucosa, ramnosa, tioglucosa, y similares), aminoazúcares (glucosamina, galactosamina, y similares), alcoholes de azúcar (manitol, inositol, y similares), ácidos urónicos (ácido glucurónico, ácido galacturónico, y similares), y ácidos aldónicos (ácido glucónico, y similares).

55 Ejemplos de los oligosacáridos incluyen disacáridos (trehalosa, kojibiosa, nigerosa, maltosa, isomaltosa, melibiosa, soforosa, laminaribiosa, gentiobiosa, celobiosa, lactosa, turanosa, sacarosa, leucrosa, palatinosa, y similares), trisacáridos (6-cestosa, 1-questosa, neoquestosa, melecitosa, rafinosa, panosa, isopanosa, lactosacarosa, y similares), tetrasacáridos (estaquiosa, escorodosa, y similares), pentasacáridos (verbacosa, y similares), y otros (ciclodextrina, ciclofructano, ciclodextrano, y similares).

60 Los ejemplos de los polisacáridos incluyen almidón, agarosa, carragenano, y quitina.

Además, estos sacáridos se pueden usar individualmente solos, o combinando dos o más especies.

Entre los sacáridos, se prefieren los monosacáridos o los oligosacáridos desde los puntos de vista de una mejora de la estabilidad del fármaco y la friabilidad física de la película de recubrimiento, y en particular, se prefieren los

alcoholes de azúcar o los disacáridos, si bien son más preferidos el manitol o la sacarosa.

De acuerdo con la presente invención, la celulosa y los derivados de la celulosa se excluyen de los sacáridos, y los derivados de la celulosa excluidos incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, y similares.

La composición de material particulado que se va a revestir con estos sacáridos incluye una composición obtenida mediante la granulación de un agente antitumoral y excipientes de preparación conocidos utilizando un método de granulación convencional. Los ejemplos del método de granulación incluyen los métodos para la granulación de partículas de núcleo mediante el uso de un método de granulación en lecho fluidificado, un método de granulación de alta cizalla, un método de granulación en lecho fluidificado rotatorio, un método de granulación por extrusión, un método de granulación mediante secado por pulverización o similares.

Los métodos típicos para la producción de una composición de material particulado que se puede utilizar en la presente invención incluyen, por ejemplo, un método de granulación de las partículas de núcleo que contienen un agente antitumoral administrable por vía oral, con excipientes de preparación, mediante el uso de un aparato de granulación por extrusión.

Si se van a utilizar los excipientes de preparación mencionados anteriormente, éstos se utilizan dentro del alcance que no altere los efectos de la presente invención. Tales excipientes de preparación no están particularmente limitados siempre y cuando sean diferentes excipientes de preparación que se utilicen generalmente en la producción de preparaciones de material particulado, e incluyen, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, mejoradores de sabor. Los ejemplos de las cargas incluyen sacáridos, ácido silícico anhidro ligero, y silicato de calcio. Los ejemplos de los disgregantes incluyen hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, crospovidona, carmelosa de calcio, y croscarmelosa de sodio. Los ejemplos de los aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, poli(alcohol vinílico), y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, y éster de sacarosa de ácidos grasos. Los ejemplos de los agentes colorantes incluyen Amarillo Alimentario Núm. 5, Rojo Alimentario Núm. 2, Azul Alimentario Núm. 2, lacas colorantes para alimentos, óxido férrico amarillo, y óxido de titanio. Los ejemplos de los agentes aromatizantes incluyen diversos sabores tales como naranja y limón. Los ejemplos de los mejoradores del sabor incluyen L-mentol, alcanfor, y menta.

Los métodos de recubrimiento para el producto de granulación obtenido (composición de material particulado) incluyen, por ejemplo, métodos que utilizan, por ejemplo, un lecho fluidificado, una bandeja de recubrimiento.

Más preferiblemente, se incluye un método para recubrir mediante pulverización partículas de núcleo con una solución acuosa que contiene un sacárido disuelto en la misma, mediante el uso de un lecho fluidificado,.

Además, la proporción del recubrimiento sobre la base de un sacárido no está particularmente limitada siempre y cuando la proporción esté dentro del alcance que no perjudique los efectos de la presente invención, pero la proporción es preferiblemente de 70% a 100% en masa, y particularmente preferiblemente de 90% a 100% en masa, basándose en la cantidad total de recubrimiento, si bien es particularmente preferible si el recubrimiento se consigue solo con sacáridos.

La cantidad de recubrimiento no está particularmente limitada siempre y cuando la cantidad esté dentro del alcance que no altere los efectos de la presente invención, pero la cantidad es preferiblemente de 1% a 20% en masa, más preferiblemente de 2% a 15% en masa, y particularmente preferiblemente de 3% a 10% en masa, basándose en la cantidad total de la preparación antitumoral de material particulado.

La forma de dosificación de la preparación de material particulado antitumoral de la presente invención no está particularmente limitada, e incluye, por ejemplo, preparaciones granuladas, preparaciones en polvo y preparaciones de gránulos finos. Además, las preparaciones granuladas, las preparaciones en polvo y las preparaciones de gránulos finos también incluyen jarabes secos que pueden ser utilizados mediante disolución en el momento de su uso, y también incluyen preparaciones de material particulado que se disuelven o disgregan rápidamente en la cavidad oral y por lo tanto se pueden ingerir sin agua. Aquí, el tamaño de partícula de la preparación de material particulado de acuerdo con la presente invención es preferiblemente de 75  $\mu\text{m}$  a 1400  $\mu\text{m}$ , y en el caso de una preparación granular, más preferiblemente de 250  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ .

De acuerdo con la presente invención, en el caso en el que la preparación contiene tegafur como agente antitumoral, se espera que la cantidad mínima de tegafur en una sola administración sea de aproximadamente 20 mg; sin embargo, si la concentración del fármaco es menor de 0,5% en masa, es necesario tomar más de 4 g de la preparación de material particulado para tomar en una cantidad equivalente a 20 mg de tegafur, y por lo tanto la ingesta de la preparación sería más difícil. Si la concentración de fármaco es mayor que 15% en masa, la cantidad de preparación equivalente a 20 mg de tegafur será menor de 133 mg, pero esta cantidad sería muy difícil de cargar en un dispensador utilizado generalmente. Por lo tanto, es preferible incluir tegafur en la preparación de material

particulado recubiertos con una película de recubrimiento en una cantidad de 0,5% a 15% en masa, y particularmente preferiblemente de 5% a 10% en masa.

5 La preparación antitumoral de material particulado oral de la presente invención es una preparación oral que contiene un agente antitumoral, y si fuera necesario, los excipientes de preparación descritos anteriormente, y que, ya que ha sido modificada en la superficie para evitar que el medicamento se exponga en la superficie, no tiene riesgo de exposición al fármaco y se puede tomar con seguridad.

### 10 Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en más detalle por medio de Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, pero la presente invención no se limita solo a estos Ejemplos.

#### 15 Ejemplo 1

Se cargaron 150 g de tegafur, 43,5 g de gimeracilo, 147 g de oteracilo potásico, 2659,5 g de lactosa, y 60 g de hidroxipropilcelulosa (nombre comercial: "HPC-M", fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.) en un amasadora (nombre del aparato: "Dalton Versatile Mixer 25AM-02-rr", fabricado por Dalton Co., Ltd.) y se añadieron a la misma 300 g de agua purificada. La mezcla se amasó durante 5 minutos a una velocidad de rotación de  $75 \text{ min}^{-1}$ . Este producto 20 amasado se granuló utilizando un granulador por extrusión equipado con un tamiz de 0,5 mm  $\phi$  (nombre del aparato: "Pelleter Double EXD-60", fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd.). Este producto granulado se tamizó con un tamiz que tenía un tamaño de malla de 1,5 mm, y a continuación se secó utilizando un lecho fluidificado (nombre del aparato: "Multiplex MP-01", fabricado por Powrex Corporation). Después del secado, el producto granulado obtenido se tamizó hasta un intervalo de tamaño de 355  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , para obtener de este modo una preparación granular.

#### 25 Ejemplo Comparativo 1

Se añadieron 23,5 g de hipromelosa (tipo de sustitución 2910, nombre comercial: TC-5R), y 5,9 g de talco a 441 g de agua purificada para preparar una solución de recubrimiento. Se cargaron 800 g de los gránulos del Ejemplo 1 en un lecho fluidificado (Multiplex MP-01), y la solución de recubrimiento mencionada anteriormente se pulverizó sobre el mismo a una velocidad de pulverización de 3,2 g/min, para obtener gránulos recubiertos.

#### Ejemplos Comparativos 2 a 4

35 El polímero soluble en agua indicado en la Tabla 1 se utilizó en la cantidad indicada en la Tabla 1 de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo Comparativo 1, para obtener gránulos recubiertos.

#### Ejemplo de ensayo 1

40 Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 1 y los Ejemplos Comparativos 1 a 4 se almacenaron a  $60^\circ\text{C}$  durante 10 días, y a continuación, la cantidad total de sustancias relacionadas generadas allí se midió para las respectivas muestras de acuerdo con el método de cromatografía líquida enumeradas en la Farmacopea Japonesa, en la sección Métodos de Ensayo Generales: Métodos de Ensayo Físicos.

Tabla 1

| Unidad: partes en masa   |         |                     |       |       |       |
|--|---------|---------------------|-------|-------|-------|
|  | Ejemplo | Ejemplo Comparativo |       |       |       |
|  | 1       | 1                   | 2     | 3     | 4     |
| Tegafur  | 5,00    | 5,00                | 5,00  | 5,00  | 5,00  |
| Gimeracilo   | 1,45    | 1,45                | 1,45  | 1,45  | 1,45  |
| Oteracilo potásico   | 4,90    | 4,90                | 4,90  | 4,90  | 4,90  |
| Lactosa  | 88,65   | 88,65               | 88,65 | 88,65 | 88,65 |
| Hidroxipropilcelulosa  | 2,00    | 2,00                | 2,00  | 2,00  | 2,00  |
| Talco  | -       | 0,75                | 0,75  | 0,75  | 0,75  |
| Hipromelosa <TC-5R>  | -       | 3,00                | -     | -     | -     |
| Hidroxipropilcelulosa <HPC-SL>   | -       | -                   | 3,00  | -     | -     |
| La metilcelulosa <SM-4>  | -       | -                   | -     | 3,00  | -     |
| Poli(alcohol vinílico)/polietilenglicol/Copolímero de injerto <Kollicoat IR> | -       | -                   | -     | -     | 3,00  |
| Cantidad total de sustancias relacionadas (%)                                | 0,30    | 1,12                | 0,86  | 1,14  | 1,77  |

Como resulta obvio a partir de los resultados de la Tabla 1, se encontró que cuando una preparación granular se recubre con un polímero soluble en agua, aumenta la cantidad total de sustancias relacionadas, y de este modo la estabilidad se reduce.

#### Ejemplo 2

Se cargaron 300 g de tegafur, 87 g de gimeracilo, 294 g de oteracilo potásico, 2319 g de lactosa, y 60 g de hidroxipropilcelulosa (nombre comercial: "HPC-L", fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.) en un amasadora (nombre del aparato: "Dalton Versatile Mixer 25AM-02-rr"), y se añadieron a esto 300 g de agua purificada. La mezcla se amasó durante 10 minutos a una velocidad de rotación de 75 min<sup>-1</sup>. Este producto amasado se granuló con un granulador por extrusión equipado con un tamiz de 0,5 mm  $\phi$  (nombre de aparato: "Pelleteer Double EXD-60"). Este producto granulado se secó usando un lecho fluidificado (nombre del aparato: "Multiplex MP-01"). Después del secado, el producto granulado obtenido se tamizó a un rango de tamaño de 250  $\mu$ m a 1000  $\mu$ m, para obtener de este modo una preparación granular.

Por otra parte, se disolvieron 15 g de sacarosa en 135 g de agua purificada para preparar una solución de recubrimiento. Se cargaron 500 g de los gránulos descritos anteriormente en un lecho fluidificado (Multiplex MP-01), y la solución de recubrimiento se pulverizó sobre el mismo a una velocidad de pulverización de 9 g/min, para obtener gránulos recubiertos.

#### Ejemplo 3

Se disolvieron 25 g de D-manitol en 225 g de agua purificada de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para preparar una solución de recubrimiento. Se cargaron 500 g de los gránulos antes mencionados en un lecho fluidificado (Multiplex MP-01), y la solución de recubrimiento se pulverizó sobre el mismo a una velocidad de pulverización de 12 g/min, para obtener gránulos recubiertos.

#### Ejemplo comparativo 5

Los gránulos sin recubrimiento como muestra comparativa se obtuvieron en el mismo método que en el Ejemplo 2, excepto que no se realizó el recubrimiento con sacarosa.

#### Ejemplo de Ensayo 2

Los gránulos obtenidos en los Ejemplos 2 y 3 y el Ejemplo Comparativo 5 se envasaron en envases a prueba de humedad (frasco de HDPE + gel de sílice) y se almacenaron a 40°C y 75% de HR durante 6 meses. A continuación, se midió la cantidad de sustancias relacionadas generadas allí para las respectivas muestras de acuerdo con el método de cromatografía líquida enumeradas en la Farmacopea Japonesa, en la sección Métodos de Ensayo Generales: Métodos de Ensayo Físicos.

Tabla 2

|   | Ejemplo |      | Ejemplo Comparativo | Preparación de la cápsula |
|---|---------|------|---------------------|---------------------------|
|   | 2       | 3    | 5                   |                           |
| Cantidad total de sustancias relacionadas (%) | 0,29    | 0,23 | 0,24                | 0,30                      |

5 Para la comparación, también se presenta la cantidad total de sustancias relacionadas en un producto comercializado (cápsula de tegafur/gimeracilo/oteracilo, nombre comercializado: "Cápsula TS-1") envasado resistente a la humedad (PTP: Envase blíster + bolsa de aluminio). Como es obvio a partir de los resultados de la Tabla 2, se encontró que aunque se proporciona un recubrimiento de sacarosa o D-manitol a una preparación granular, no hay diferencia significativa en la cantidad total de sustancias relacionadas. Además, entre la sacarosa y el D-manitol, el D-manitol da como resultado una cantidad total menor de sustancias relacionadas, a pesar de que proporciona una mayor cantidad de recubrimiento.

10 Ejemplo de ensayo 3

15 La friabilidad de los gránulos recubiertos obtenidos en los Ejemplos 2 y 3 se evaluó de acuerdo con el siguiente método de evaluación.

Método de evaluación:

20 Se colocaron aproximadamente 30 g de los gránulos recubiertos que se habían tamizado a un tamaño de partícula de 355 micras a 710 micras junto con cuatro bolas elaboradas de alúmina, en un molino de bolas planetario (Pulverisette 5, fabricado por Fritsch GmbH) equipado con una vasija elaborada de alúmina, y el molino de bolas se hizo funcionar durante 10 minutos a un nivel 6 de velocidad de rotación. Los gránulos se retiraron de la vasija, y se tamizaron con un tamiz con un tamaño de malla de 250 µm. Aquí, la friabilidad se calculó por medio de la siguiente ecuación.

25 Friabilidad A (%) = (cantidad alimentada - masa en el tamiz con un tamaño de malla de 250 µm)/cantidad alimentada x 100

30 En el caso de los gránulos recubiertos, una friabilidad menor significa que las superficies de los gránulos están menos degradadas, y se puede prevenir la exposición a los fármacos.

Tabla 3

|                       | Ejemplo |     |
|-----------------------|---------|-----|
|                       | 2       | 3   |
| Friabilidad (= A) (%) | 2,1     | 2,6 |

35 La friabilidad de un gránulo de tegafur producto comercializado (nombre comercializado: "gránulos de esterocina", fabricado por Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.), medida por medio del método de medición descrito anteriormente fue de 7,4%. Como es obvio a partir de los resultados de la Tabla 3, se encontró que los gránulos recubiertos de los Ejemplos 2 y 3 en su mayoría no se degradan, en comparación con el preparado granulado existente.

Ejemplo de ensayo 4

40 Los gránulos obtenidos en los ejemplos 2 y 3 se sometieron al método de ensayo de disolución indicado en la Farmacopea japonesa, bajo la sección Métodos de Ensayo Generales: Métodos de Preparación de Ensayos.

<Condiciones de Medición >

45 Método de ensayo de disolución: Segundo método (50 min<sup>-1</sup>)  
 Medio de ensayo: agua (900 ml)  
 Longitud de onda de medición: λ = 262 nm  
 Muestreo: 5 minutos después del inicio

Tabla 4

| Nombre del ingrediente                            | Ejemplo |      |
|---|---------|------|
|   | 2       | 3    |
| Velocidad de disolución de tegafur (%)            | 93,8    | 94,5 |
| Velocidad de disolución de gimeracilo (%)         | 84,2    | 83,7 |
| Velocidad de disolución de oteracilo potásico (%) | 93,4    | 94,0 |

Como es obvio a partir de los resultados de la Tabla 4, la mayoría de los ingredientes activos (tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico) se disolvieron en 5 minutos a partir de los gránulos recubiertos de los Ejemplos 2 y 3.

5 De acuerdo con los resultados anteriores, se encontró que cuando se utiliza un sacárido para la base de recubrimiento en lugar de un polímero soluble en agua, se puede mantener una estabilidad equivalente a la de las formulaciones convencionales, y la película de recubrimiento se disuelve rápidamente y el fármaco es liberado rápidamente, de modo que no hay riesgo de disminución de la biodisponibilidad. Además, puesto que se produce menos abrasión física de la película de recubrimiento, no hay riesgo de exposición al fármaco durante la producción y la ingesta de la preparación, y la preparación se puede tomar de forma segura.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos, que comprende una composición de material particulado que contiene un agente antitumoral administrable por vía oral que es un antimetabolito que tiene un efecto antitumoral, en donde la composición de material particulado está recubierta con un sacárido diferente de un derivado de celulosa.
- 10 2. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sacárido es un monosacárido o un oligosacárido.
3. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el sacárido es un alcohol de azúcar o un disacárido.
- 15 4. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el sacárido es manitol o sacarosa.
5. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene una forma de dosificación de una preparación granular.
- 20 6. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente antitumoral contiene tegafur.
7. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con la reivindicación 1 o 6, en donde el agente antitumoral contiene (A) tegafur, (b) gimeracilo, y (c) oteracilo potásico.
- 25 8. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende (a) tegafur, (b) gimeracilo, y (c) oteracilo potásico a una razón molar de 1:0,4:1.
- 30 9. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende 0,5% a 15% en masa de tegafur en la preparación de material particulado recubierto con una película de recubrimiento.
- 35 10. La preparación antitumoral oral en forma de polvo o de gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende 5% a 10% en masa de tegafur en la preparación de material particulado recubierto con una película de recubrimiento.