

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 559 420**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08739191 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2143428**

---

(54) Título: **Preparado de cápsulas de Tamibaroteno**

(30) Prioridad:

**30.03.2007 JP 2007092604**

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

**12.02.2016**

(73) Titular/es:

**TMRC CO., LTD. (100.0%)**  
4-3, Akasaka 3-chome Minato-ku  
Tokyo 107-0052, JP

(72) Inventor/es:

**EKIMOTO, HISAO**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 559 420 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

Preparado de cápsulas de Tamibaroteno

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un preparado de cápsulas de Tamibaroteno, en concreto, a un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que es seguro, sin ningún riesgo de contaminación, que presenta una excelente estabilidad y que es fácil de tomar.

**10 Antecedentes de la técnica**

El ácido retinoico (ácido de vitamina A) es una sustancia que tiene un efecto fisiológico sumamente importante en las funciones de soporte vital tales como la diferenciación de células inmaduras en desarrollo en células maduras que tienen una función característica y en facilitar el crecimiento de las células. Clínicamente, se ha encontrado que el ácido retinoico es útil en el tratamiento de la deficiencia de vitamina A, la queratosis del tejido epitelial, la leucemia y ciertos tipos de cánceres. Se ha encontrado que diversos derivados de vitamina A que se han sintetizado hasta la fecha también tienen actividad biológica similar, y aquellos compuestos que tienen actividad biológica de tipo ácido retinoico, incluyendo el ácido retinoico, se denominan retinoides.

**20** Sin embargo, en los casos en los que se usa un retinóide como fármaco terapéutico, el retinóide se acumula en el organismo debido a su alta solubilidad en lípidos y, por consiguiente, ha habido un riesgo de desarrollar el síndrome del ácido retinoico. Además, también suponen un problema la toxicidad intrínseca del ácido retinoico, tal como la irritación cutánea y la teratogenicidad.

**25** El Tamibaroteno, un tipo de retinóide, ya se ha comercializado en forma de comprimidos. Sin embargo, en la actualidad, no se aplica ningún proceso de recubrimiento destinado a mantener una capacidad de absorción por vía oral favorable.

**30** El Tamibaroteno tiene al menos dos polimorfos cristalinos, y se conocen el cristal de tipo 1 (documento de patente 1), que se funde a 193 °C, y el cristal de tipo 2 (documentos de patente 2 y 3), que se funde a 233 °C.

No obstante, el cristal de tipo 1 tiene el problema de que resulta extremadamente difícil preparar un cristal uniforme, ya que con facilidad se producen transiciones entre las formas cristalinas con un impacto físico, de modo que no es adecuado como materia prima para la preparación en masa de un producto farmacéutico que tenga un patrón uniforme. Por otro lado, se sabe que el cristal de tipo 2 tiene una alta estabilidad, no solo ante el impacto físico, sino también ante el calor, la luz y similares.

**40** Además, en las técnicas convencionales de fabricación de comprimidos, incluyendo la técnica de fabricación de acuerdo con el documento de patente 3, dado que se hace hincapié en la capacidad de absorción oral, en la actualidad, no se ha prestado suficiente atención al riesgo químico.

Documento de patente 1: patente japonesa Nº 3001632;

Documento de patente 2: publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar Nº S 61-76440;

**45** Documento de patente 3: el documento WO 2002/018322 AU609428 B desvela cápsulas de Tamibaroteno con triglicéridos de cadena media como material base.

**Divulgación de la invención**

**50 Problemas por resolver mediante la invención**

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma práctica de preparación de Tamibaroteno y forma de dosificación del mismo que presenten una alta capacidad de absorción por parte del organismo con la toxicidad descrita anteriormente reducida al mínimo, y que sean seguros y estables, sin ningún riesgo de contaminación.

**Medios para resolver los problemas**

**60** El presente inventor ha realizado estudios exhaustivos, considerando puntos de vista tales como la posibilidad de que el Tamibaroteno se disperse durante la fabricación de los comprimidos y el peligro químico tal como la teratogenicidad y la irritación cutánea producidas por el Tamibaroteno debido a su alta probabilidad de entrar en contacto durante el uso, para descubrir que, en la práctica, es posible obtener un preparado oral en una forma de preparación en la que haya un menor riesgo de peligro químico, preparado que presenta una alta capacidad de absorción por parte del organismo con una toxicidad reducida al mínimo, y que también es seguro y estable, sin ningún riesgo de contaminación, completando así la presente invención.

Es decir, el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención encapsula una composición que comprende ésteres de ácidos grasos de propilenglicol como base y Tamibaroteno como principio activo disuelto en la base. En el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención, se prefiere que el preparado comprenda de 0,1 a 50 mg/ml del Tamibaroteno anteriormente mencionado como principio activo basado en el material base mencionado anteriormente.

El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención es, preferentemente, para la administración oral, y la cápsula del mismo puede ser una cápsula blanda o una cápsula dura. Además, se prefiere que el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención se use para el cáncer sanguíneo y el cáncer sólido.

### **Efectos de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una forma práctica de preparado de Tamibaroteno y forma farmacéutica del mismo que presentan una alta capacidad de absorción por parte del organismo, con toxicidad anteriormente descrita reducida al mínimo, y que son seguros y estables sin ningún riesgo de contaminación.

### **Breve descripción de las figuras**

[Fig. 1] La Fig. 1 es un gráfico que muestra el efecto inhibidor del crecimiento *in vivo* sobre células de cáncer de mama humanas RAR $\alpha$ (+) MCF-7.

[Fig. 2] La Fig. 2 es un gráfico que muestra el efecto inhibidor del crecimiento *in vivo* del retinoide sobre células de mieloma múltiple humanas RAR $\alpha$ (+) dependientes de IL-6 U266.

### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención encapsula una composición que comprende ésteres de ácidos grasos de propilenglicol como base y Tamibaroteno como principio activo disuelto en la base.

El principio activo de la presente invención, el Tamibaroteno, es ácido 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)carbamoyl]benzoico, puede ser un cristal o polvo cristalino que se obtiene mediante una fabricación convencional, y se puede obtener, por ejemplo, mediante los métodos descritos en los documentos de patente 1-3.

Dado que, como el Tamibaroteno de la presente invención, se usa Tamibaroteno en forma de solución, no hay necesidad de considerar el polimorfismo cristalino, y es fácil producir la sustancia de fármaco.

El/los material/es base usado/s en la presente invención puede/n ser cualquier éster de ácido graso de propilenglicol con la condición de que se encuentre en estado líquido cuando se use para llenar una cápsula y que no afecte al cuerpo humano.

Los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol constituyen un componente de aceite del preparado de cápsulas de Tamibaroteno. El componente de aceite puede comprender, además, uno o más seleccionados del grupo que consiste en ésteres adicionales de ácido graso y polialcohol, polietilenglicoles, aceites animales y vegetales, tensioactivos y bases que tienen bajo peso molecular.

Los ésteres adicionales de ácido graso y polialcohol pueden ser cualquier éster con la condición de que se encuentren en estado líquido cuando se use para llenar una cápsula y que no afecte al cuerpo humano. Sin embargo, se prefiere que los ésteres sean ésteres de un ácido graso de sacarosa, ésteres de un ácido graso de sorbitán y triglicéridos de un ácido graso.

En el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención, los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol se refieren a todos los ácidos grasos. Sin embargo, desde el punto de vista de la solubilidad del Tamibaroteno y de la capacidad de comercialización de los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, se prefiere que los ésteres sean monooleato, di(capril, ácido caprílico)éster y ésteres de ácidos grasos relacionados. Los ejemplos específicos incluyen RIKEMAL PO-100V (monooleato de propilenglicol, fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.), SunSoft Nº 25 ODV (Taiyo Kagaku Co., Ltd.) y similares.

Como triglicéridos de ácidos grasos, se prefieren triglicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> de cadena media, y sus ejemplos incluyen 1-caprilil-2,3-dilauril-glicérido, trinonanoil-glicérido, tricaprin-glicérido, 1-lauro-2,3-dicaprin-glicérido, 2-lauro-1,3-dicaprin-glicérido, 1-capril-2,3-dilauril-glicérido, 2-capril-1,3-dilauril-glicérido, trilauril-glicérido y similares.

Como se ha explicado anteriormente, el componente de aceite del preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención comprende ésteres de ácidos grasos de propilenglicol. Opcionalmente, también puede comprender polietilenglicoles.

- Los polietilenglicos se refieren a polietilenglicol, metoxipolietilenglicol y similares.
- También se desvela en el presente documento que los polietilenglicos tienen un peso molecular medio de 200 a 1.500.
- En concreto, los polietilenglicos se refieren a polietilenglicos (macrogoles) 200, 300, 400, 600, 1000, 1500 o 1540, que se describen en la farmacopea japonesa y en el código farmacéutico japonés, y, en general, se usa uno de ellos. Sin embargo, en algunos casos, se puede usar más de dos de los mismos. A efectos prácticos, se prefieren los polietilenglicos que tienen un peso molecular medio de 300, 400, 600, 1.000 o 1.540.
- Además, en los casos en los que se usa un polietilenglicol (PEG) en la fabricación, tiene que estar en estado líquido con el fin de disolver un aditivo cuando se encapsule en un preparado de cápsula blanda. Por lo tanto, se trata a una temperatura superior al punto de congelación ( $^{\circ}\text{C}$ ) de cada polietilenglicol, a cuya temperatura se mantiene el estado líquido de cada polietilenglicol.
- En concreto, teniendo en cuenta la capacidad de absorción tras la administración oral, se prefieren cinco tipos de PEG-200 (punto de congelación de  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), PEG-300 (punto de congelación de  $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), PEG-400 (punto de congelación de  $7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), PEG-600 (punto de congelación de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y PEG-1000 (punto de congelación de  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), prefiriéndose además PEG-300, PEG-400 y PEG-600, que se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente y tienen un peso molecular medio de 300, 400 y 600, respectivamente.
- Los polietilenglicos no son tóxicos, y se han usado en diversos productos y, en general, se han usado como base para muchos laxantes con el nombre tal como Macrogol. Además, se cree que los polietilenglicos soportan una presión osmótica sumamente elevada (varias decenas de presión atmosférica), incluso cuando se fabrican en una membrana, y que no presentan interacción específica con los materiales biológicos.
- Los ejemplos del aceite animal y vegetal son el aceite de oliva, aceite de semilla de girasol, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de hinojo, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de germen de trigo, aceite de perilla, aceite de camelia, aceite de ballena y similares.
- También se desvela en el presente documento como la otra base disolvente, un tensioactivo tal como aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno y polisorbato, pudiéndose usar también una base de bajo peso molecular.
- Además, en el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención, especialmente cuando se añade Tamibaroteno a la solución base, puede ser necesario un procedimiento de agitación si existe la posibilidad de que la solución base no sea uniforme. Sin embargo, dado que, en muchos casos, es difícil mantener la uniformidad solo mediante agitación, la mezcla se dispersa de manera uniforme ajustando la viscosidad de la solución base. Por lo tanto, es preferible añadir un agente de aceite tal como cera de abeja amarilla, cera de Japón, cera de espermacetí o cera vegetal hidrogenada, cuyo agente sea compatible con la solución base y tenga un alto punto de fusión.
- En el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención, se prefiere que, basándose en el cálculo del volumen de la cápsula, el componente base contenga de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, preferentemente de 0,5 mg/ml a 30 mg/ml, más preferentemente de 0,8 mg/ml a 18,8 mg/ml de Tamibaroteno. El efecto del Tamibaroteno puede ser insuficiente cuando el componente base contenga menos de 0,1 mg/ml de Tamibaroteno, mientras que se prefiere que no haya más de 50 mg/ml desde el punto de vista de la solubilidad. Además, como componente base, se usan ésteres de ácidos grasos de propilenglicol.
- El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención se produce mediante el siguiente método. Se añade a un éster de ácido graso de propilenglicol sustancia de fármaco Tamibaroteno, y se agita la mezcla hasta que se disuelve la sustancia de fármaco Tamibaroteno uniformemente en el mismo a temperatura ambiente. Posteriormente, se usa una cantidad dada de la solución de composición mixta preparada para llenar una cápsula blanda o una cápsula dura usando un equipo de llenado. Tras el llenado, se proporciona a la cápsula dura una banda de sellado en la unión entre el recubrimiento y el cuerpo de la cápsula mediante el uso de una solución que consiste principalmente en gelatina.
- La cápsula del preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención puede ser bien una cápsula blanda o una cápsula dura, y no se limita en particular a la misma, con la condición de que la cápsula no sea deteriorada por su contenido, no afecte al cuerpo humano y no deteriore su contenido. Además, un preparado de cápsula blanda permite la contención de un contenido líquido en la misma.
- Además, se prefiere que el tamaño de la cápsula sea de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 12 mm en su eje principal para la aplicación clínica de la cápsula blanda y, como cápsula dura, se prefieren las cápsulas de la farmacopea japonesa 1-4.
- Es más, la cápsula del preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención es preferentemente para la administración oral. Permite la administración oral y, a diferencia de la inyección, reduce las molestias para los

pacientes.

Además, en un preparado de cápsulas blandas, también se puede lograr la administración durante un período prolongado de tiempo a una baja concentración estableciendo el contenido de Tamibaroteno a una dosis baja.

La gelatina derivada de un animal hemotérmico tal como el ganado vacuno o porcino se ha usado como recubrimiento para preparados en cápsulas blandas convencionales. Sin embargo, también se puede usar un material de origen vegetal para la cápsula del preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención. Por consiguiente, se pueden reducir los problemas planteados por la gelatina, tales como el vegetarianismo y las razones religiosas, el problema de la BSE, las alergias y el alto riesgo de infección y de contaminación en comparación con los contaminantes y los agentes contaminantes de los materiales de origen vegetal.

Para la cápsula del preparado de cápsulas de la presente invención, como cápsula blanda que no contiene proteína animal y que es fácil de disolver, se puede usar agar, que tiene una consistencia gelatinosa no superior a 300 g/cm<sup>2</sup>. Sin embargo, como, en general, el agar es insoluble en agua a 85 °C o temperatura inferior, para compensar este inconveniente, preferentemente, se incluyen uno o varios plastificantes tales como una sustancia comestible de alto peso molecular (ácido algínico y sales del mismo, carragenano, goma de xantano, goma gellun, goma garrofín, dextrina, pululano y similares) y glicerina, sorbitol y similares, en el recubrimiento con agar, de modo que la cápsula se vuelva compatible con el ensayo de desintegración de acuerdo con la farmacopea japonesa y aumente en su resistencia (publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar N° H7-196478). Por consiguiente, para los pacientes que usan el preparado de cápsulas de la presente invención, no habría ningún límite para un uso personal, ya que se pueden resolver los problemas planteados por el vegetarianismo y las razones religiosas.

Además, en los casos en los que se usa gelatina, aunque existiría el problema de la BSE por el uso de la gelatina hecha de huesos como materia prima, se puede garantizar la seguridad mediante el uso de epitelio como materia prima. Además, incluso cuando se usan huesos como materia prima, los estrictos criterios de selección para la materia prima en la fabricación pueden eliminar el problema de la BSE. Es más, se puede usar cualquier gelatina con la condición de que la solución del contenido de la cápsula no afecte negativamente al recubrimiento. Sin embargo, incluso en los casos en los que haya algunos efectos adversos, estos se pueden resolver mediante el uso de gelatina succinada.

Se prefiere que el preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención se use para el cáncer sanguíneo y el cáncer sólido. Los ejemplos de cáncer sanguíneo y cáncer sólido incluyen, en concreto, pero sin limitación, cánceres sanguíneos tales como leucemia promielocítica aguda (APL) y mieloma múltiple (MM), y cánceres sólidos tales como hepatoma, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer ginecológico, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y similares.

La presente invención puede eliminar el riesgo de peligro químico en la fabricación, así como en el uso, y ser un preparado destinado a la administración oral o rectal. También cabe esperar una alta capacidad de absorción por el organismo (biodisponibilidad).

### Ejemplos

La presente invención se explicará en lo sucesivo más detalladamente por medio de experimentos y ejemplos, pero no se limita a dichos ejemplos.

(Experimento)

Ensayo de solubilidad de los componentes de aceite (base)

Tras medir con exactitud 0,1 g de Tamibaroteno y añadir al mismo 9,9 g de cada base enumerada en la Tabla 1, se disolvió el Tamibaroteno mientras se calentaba en un baño de agua a aproximadamente 60 °C, y se realizó el ensayo de solubilidad para el Tamibaroteno a temperatura ambiente, en un refrigerador a 35 °C (75 % de humedad), y a 60 °C. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

	(%)			
	A temperatura ambiente	En un refrigerador	35 °C-75 %	65 °C
Macrogol 400R	100	99,0	74,8	96,3
Éster de ácido graso de propilenglicol	100	101,0	100,3	100,5
Citrato de trietilo	100	101,0	100,1	101,3

Polisorbato 80	100	100,6	91,1	93,0
Aceite de ricino hidrogenado de polioxetileno (35E.0.)	100	101,8	93,7	94,5

Como se observa en la anterior Tabla 1, el Tamibaroteno presenta una solubilidad y una estabilidad óptimas en la solución disuelta en éster de ácido graso de propilenglicol.

5 (Ejemplo 1)

Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de 10 cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

15 El preparado de cápsulas de Tamibaroteno obtenido, tras su almacenamiento durante 6 meses en condiciones herméticas y de aceleración del ensayo de estabilidad (40 °C, 75 % de humedad relativa), no presentó ningún cambio en la precipitación de cristales ni en la forma disuelta, ni tampoco en el ensayo de desintegración. Además, dado que se mantuvo el contenido al 95 % o más en la medición del contenido mediante el método de cromatografía líquida de alto rendimiento, la preparación resultó tener una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente.

20 (Ejemplo 1-1) (Relativo a las capacidades de absorción orales del preparado de cápsulas de Tamibaroteno de la presente invención y 2 mg de comprimido de Amnolake (marca registrada), que es un preparado disponible en el mercado)

25 (Método experimental)

30 Se administraron por vía oral cuatro cápsulas del preparado de cápsulas blandas del Ejemplo 1 (que contenían 1 mg de Tamibaroteno) y, como ejemplo comparativo, dos comprimidos de 2 mg de Amnolake, que es un preparado disponible en el mercado, a cada perro beagle, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos a partir de los valores del nivel de Tamibaroteno en sangre (una cantidad total de Tamibaroteno no unido a proteína y Tamibaroteno unido/no unido) que se obtuvieron mediante ensayos cruzados para comparar la equivalencia biológica entre los dos preparados.

(Resultado experimental)

35 La Tabla 2 muestra el área bajo la curva de tiempo y concentración en sangre (AUC: ng.h/ml), la concentración máxima de fármaco (Cmáx:ng/ml), el tiempo máximo de concentración de fármaco (Tmáx:h) y el período de semivida (T1/2:h). De acuerdo con el Ejemplo 1, en el que los perros recibieron por vía oral preparados en cápsulas blandas, es evidente que los preparados en cápsulas blandas tienen biodisponibilidad y tasa de absorción que son comparables a las del comprimido de 2 mg de Amnolake que se encuentra disponible en el mercado y, por lo tanto, el preparado de cápsulas blandas es útil como preparado para la administración oral, lo que puede resolver los inconvenientes de los comprimidos de Tamibaroteno.

40 Además, en un fármaco antitumoral, el Tamibaroteno, que tiene un problema, en parte, en el uso real, ya que el preparado de cápsulas blandas tiene buena biodisponibilidad y equivalencia biológica con respecto al comprimido de Tamibaroteno de 2 mg al tiempo que reduce el efecto secundario sin ningún riesgo de contaminación, tal como peligro químico durante la fabricación y el uso, se aprecia que se puede lograr el uso de agente anticancerígeno en el campo clínico, agente que es seguro y reduce las molestias.

[Tabla 2]

Vía de administración	AUC (ng.h/ml)	Tmáx (h)	T1/2 (h)	Cmáx (ng/ml)
oral (comprimido de 2 mg, 2 comprimidos)	1.819	1,0	4,3	286,47
oral (cápsula blanda de 1 mg, 4 cápsulas)	1.616	2,0	4,6	211,77
oral (comprimido de 2 mg, 2 comprimidos)	2.697	2,0	4,2	352,64
oral (cápsula blanda de 1 mg, 4 cápsulas)	3.329	2,0	4,3	469,92

(Ejemplo 1-2) (Efecto inhibidor del crecimiento *in vivo* sobre células humanas de cáncer de mama RAR $\alpha$ (+) MCF-7)

(Método experimental)

- 5 Se implantó subcutáneamente un injerto de células humanas de cáncer de mama MCF-7 en ratones desnudos, y tras la administración oral de 3 mg/kg/día de Tamibaroteno durante 28 días comenzando 10 días después de la implantación, se midió el peso del tumor (mg).

(Resultado experimental)

- 10 Como se muestra en la Fig. 1, el Tamibaroteno inhibió el crecimiento de las células de cáncer de mama humanas MCF-7.

15 (Ejemplo 1-3) (Efecto inhibidor del crecimiento *in vivo* de retinoide sobre células humanas de mieloma múltiple RAR $\alpha$ (+) dependientes de IL-6 U266)

(Método experimental)

- 20 Se implantaron subcutáneamente células humanas de mieloma múltiple RAR $\alpha$ (+) dependientes de IL-6 U266 en el flanco de ratones SCID, y tras la administración oral de 3 mg/kg/día de Tamibaroteno y la administración oral de 3 mg/kg/día de Tamibaroteno o 10 mg/kg/día de ATRA (ácido transretinoico total) durante 28 días consecutivos a partir del día siguiente de la implantación, se midió el volumen del tumor.

(Resultado experimental)

- 25 Como se muestra en la Fig. 2, el Tamibaroteno y el ATRA inhibieron el crecimiento de las células U266.

(Ejemplo 2)

- 30 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

- 35 El preparado de cápsulas de Tamibaroteno obtenido, tras su almacenamiento durante 6 meses en condiciones herméticas y de aceleración del ensayo de estabilidad (40 °C, 75 % de humedad relativa), no presentó ningún cambio en la precipitación de los cristales ni en la forma disuelta, ni tampoco en el ensayo de desintegración. Además, dado que se mantuvo el contenido al 95 % o más en la medición del contenido mediante el método de 40 cromatografía líquida de alto rendimiento, la preparación resultó tener una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente.

(Ejemplo 3)

- 45 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 20 g a 980 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula (densidad relativa de 0,94) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 2 mg de Tamibaroteno (18,8 mg/ml). Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

- 50 El preparado de cápsulas de Tamibaroteno obtenido, tras su almacenamiento durante 6 meses en condiciones herméticas y de aceleración del ensayo de estabilidad (40 °C, 75 % de humedad relativa), no presentó ningún cambio en la precipitación de cristales ni en la forma disuelta, ni tampoco en el ensayo de desintegración. Además, dado que se mantuvo el contenido al 95 % o más en la medición del contenido mediante el método de 55 cromatografía líquida de alto rendimiento, la preparación resultó tener una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente.

(Ejemplo de referencia 4)

- 60 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 21 g de polietilenglicol (abreviado de aquí en adelante como PEG) 400, que después se agitó y se disolvió uniformemente para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas (suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

65

(Ejemplo de referencia 5)

5 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 21 g de PEG 300, que después se agitó y se disolvió uniformemente para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,19 ml por cápsula (en una cantidad de 210 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

10 (Ejemplo de referencia 6)

10 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 42 g de PEG 400, que después se agitó y se disolvió uniformemente para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,19 ml por cápsula (en una cantidad de 210 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 0,5 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

15 (Ejemplo de referencia 7)

20 (Ejemplo 7)

20 Se usó la solución del Ejemplo 4 para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,25 ml por cápsula (en una cantidad de 280 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 0,7 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

25 (Ejemplo de referencia 8)

30 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 21 g de PEG 600, que después se agitó y se disolvió uniformemente para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,19 ml por cápsula (en una cantidad de 210 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

35 (Ejemplo de referencia 9)

35 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 141 g de PEG 400, que después se agitó y se disolvió uniformemente para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,135. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,25 ml por cápsula (en una cantidad de 280 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 0,2 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

40 (Ejemplo de referencia 10)

45 Mientras se fundían 21 g de Macrogol 1500 calentando a 45 °C, se añadieron 0,1 g de sustancia de fármaco Tamibaroteno al mismo y se disolvió para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,19 ml por cápsula (en una cantidad de 210 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

50 (Ejemplo de referencia 11)

55 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 35 g de PEG 400, que después se agitó y se disolvió uniformemente para obtener una solución que tenía una densidad relativa de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,31 ml por cápsula (en una cantidad de 350 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

60 (Ejemplo de referencia 12)

65 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 0,1 g a 28 g de PEG 400, que después se agitó y su densidad relativa era de 1,13. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,25 ml por cápsula (en una cantidad de 280 mg, suponiendo la densidad relativa de 1,13) para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

## (Ejemplo de referencia 13)

Se usó la solución del Ejemplo 10 para llenar cápsulas blandas ovaladas a 0,19 ml por cápsula (en una cantidad de 210 mg, suponiendo la densidad aparente de 1,13) para obtener para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 0,8 mg de Tamibaroteno y, posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

## (Ejemplo 14)

10 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas duras del tipo de cápsula de la farmacopea japonesa en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se sellaron y luego se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

15

## (Ejemplo 15)

20 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas duras del tipo de cápsula de la farmacopea japonesa en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se sellaron y luego se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

25

## (Ejemplo de referencia 16)

30 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de éster de ácido graso de glicerol (DGO-80, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.) que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

## (Ejemplo de referencia 17)

35 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de éster de ácido graso de sorbitán (POEM O-80V, fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

40

## (Ejemplo de referencia 18)

45 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de aceite de oliva, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

## (Ejemplo de referencia 19)

50 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de aceite de semilla de girasol, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

55

## (Ejemplo de referencia 20)

60 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de aceite de soja, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

## (Ejemplo de referencia 21)

65 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 990 g de aceite de maíz, que después se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que

contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

(Ejemplo 22)

- 5 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 891 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 99 g de aceite de oliva, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

10 (Ejemplo 23)

- 15 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 891 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 99 g de aceite de soja, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

20 (Ejemplo 24)

- 25 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 891 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 99 g de aceite de maíz, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

30 (Ejemplo 25)

- 35 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 891 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 99 g de aceite de semilla de girasol, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

40 (Ejemplo 26)

- 45 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 495 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 495 g de aceite de oliva, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

(Ejemplo 27)

- 50 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 10 g a 99 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 891 g de aceite de oliva, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 1 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

(Ejemplo 28)

- 60 Se añadió la sustancia de fármaco Tamibaroteno en una cantidad de 20 g a 881 g de éster de ácido graso de propilenglicol, que después se agitó hasta disolver de manera uniforme y, a esto, se añadieron además 99 g de aceite de oliva, y se agitó para obtener una solución disuelta de manera uniforme. Se usó esta solución para llenar cápsulas blandas ovaladas en una cantidad de 100 mg por cápsula para obtener un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que contenían 2 mg de Tamibaroteno. Posteriormente, se fabricaron los productos finales mediante envasado de PTP.

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un preparado de cápsulas de Tamibaroteno que encapsula una composición que comprende ésteres de ácido graso de propilenglicol como su base y Tamibaroteno como un principio activo disuelto en dicha base.
- 5 2. El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0,1 a 50 mg de Tamibaroteno por ml de dicho éster de ácido graso de propilenglicol.
- 10 3. El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que es para la administración oral.
- 15 4. El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cápsula es una cápsula blanda o una cápsula dura.
5. El preparado de cápsulas de Tamibaroteno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento del cáncer sanguíneo o cáncer sólido.

# ES 2 559 420 T3

Fig.1

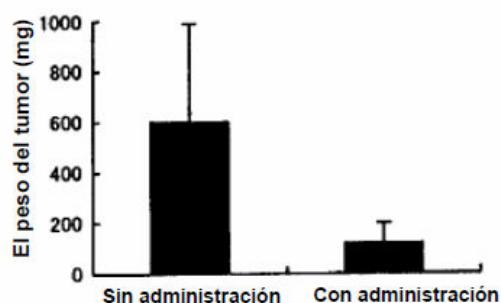


Fig.2

