

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 509**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/54</b>	(2007.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/51</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/704</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/232</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/337</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/136</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4745</b>	(2006.01)		
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2008 PCT/SE2008/051517**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009 WO09078804**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08863195 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2231193**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos para la administración de una sustancia farmacéuticamente activa, catiónica y anfífila soluble en agua**

30 Prioridad:  
**19.12.2007 WO PCT/SE2007/001128**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2018**

73 Titular/es:  
**ARDENIA INVESTMENTS, LTD. (100.0%)  
First Floor, 45 Welbeck Street  
London, Greater London W1G 8DZ, GB**

72 Inventor/es:  
**ALEKSOV, JULIAN y  
LOKOT, IGOR**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 689 509 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

Sistema de administración de fármacos para la administración de una sustancia farmacéuticamente activa, catiónica y anfífila soluble en agua

### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un sistema de administración de fármacos para la administración de sustancias farmacéuticamente activas, una composición farmacéutica que comprende tal sistema de administración de fármacos, y métodos para la preparación de tal sistema de administración de fármacos. Además, la invención se refiere también al uso de tal sistema de administración de fármacos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

### 10 Antecedentes de la invención

Los fármacos con márgenes terapéuticos estrechos tienen la desventaja de que pequeños cambios en la dosis pueden provocar efectos tóxicos. Los pacientes que toman tales fármacos necesitan a menudo un control exhaustivo para que el nivel de medicación pueda ajustarse para asegurar unos resultados seguros y uniformes. Hay una demanda imperativa para acabar con la necesidad de tal control sin poner en peligro resultados uniformes y seguros. Esta necesidad se vuelve particularmente pronunciada cuando tales fármacos se usan en politerapia.

15 La politerapia, que es la administración simultánea de dos o más medicamentos para tratar una única enfermedad, se usa en el tratamiento de un gran número de enfermedades, tales como, por ejemplo, tuberculosis, lepra, cáncer, malaria y VIH/SIDA.

20 En muchos casos, la politerapia conlleva varias ventajas, tales como menor tasa de fallo del tratamiento, menor tasa de letalidad, desarrollo más bajo de la resistencia - y también menos necesidad para el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, la politerapia también tiene varias desventajas potenciales, tales como el antagonismo entre los fármacos combinados, que conduce a la reducción de su actividad individual; un aumento del riesgo de interacciones perjudiciales fármaco-fármaco; aumento del coste comparado con la monoterapia; y aumento en la toxicidad potencial relacionada con el fármaco.

25 La politerapia se usa ampliamente en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, ya que mejora el perfil de supervivencia comparada con la monoterapia. Se pueden obtener mejores resultados combinando agentes antineoplásicos con diferentes mecanismos de acción, lo que proporciona efectos sinérgicos o aditivos durante la terapia.

30 El principal problema con la politerapia es el aumento de toxicidad comparado con la administración secuencial de agentes individuales. Esto puede no ser compensado limitando las dosis, ya que conduciría a dosis por debajo de las terapéuticas. Agentes diferentes también tienen diferentes propiedades farmacocinéticas, y esto hace difícil mantener las concentraciones de todos ellos en niveles sinérgicos óptimos en los tejidos de actuación.

35 La doxorubicina es un fármaco usado comúnmente en politerapia. Tiene una actividad antitumoral excelente, pero desafortunadamente también un margen terapéutico relativamente bajo, así como un amplio espectro de efectos secundarios, lo que limita su uso. Uno de tales efectos secundarios es la cardiotoxicidad, que se desarrolla habitualmente como un síndrome agudo o subagudo. Con una mayor exposición al fármaco puede producirse un daño miocárdico, y se recomienda que la dosis acumulada de por vida de doxorubicina no supere 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Esta cardiotoxicidad es la principal causa para impedir que se use la doxorubicina en pacientes de edad avanzada y en pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente.

40 Se han realizado varios intentos para proporcionar combinaciones de antraciclinas/taxanos, por ejemplo, de doxorubicina y docetaxel, usando formulaciones convencionales. Estos compuestos demuestran una alta actividad en monoterapia con diferentes mecanismos de acción: la doxorubicina inhibe la progresión de la enzima topoisomerasa II a lo largo de todo el ciclo celular, mientras que el docetaxel dificulta la división celular mitótica entre la metafase y la anafase, impidiendo la despolimerización/desensamblado fisiológicos de los microtúbulos. Las combinaciones proporcionadas han mostrado ser más eficaces que las correspondientes monoterapias, pero también implican una mayor toxicidad. Esto excluye que la terapia se convierta en un método habitual para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, especialmente en el caso de ciertas enfermedades, tales como la neutrocitopenia febril.

45 El documento de patente US 2004/0048923 se refiere a compuestos de ácido retinoil-cisteico. El documento de patente US 2004/0048923 no describe el tamaño de las micelas formadas potencialmente en las formulaciones. Además, el documento de patente US 2004/0048923 no aborda la relación entre el ácido retinoil-cisteico y un complejo, como se define en la presente invención.

### Descripción de la invención

Sería deseable ser capaz de crear un sistema de administración de fármacos que redujera la necesidad de un control exhaustivo de pacientes que tomen fármacos con márgenes terapéuticos estrechos.

Un objeto de la presente invención es proporcionar tal sistema de administración de fármacos.

- 5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración de fármacos que reduciría o eliminaría la toxicidad relacionada con fármacos asociada con la politerapia.

La invención se refiere a un sistema para administración de fármacos para la administración de al menos una sustancia farmacéuticamente activa que es un anfífilo catiónico por sí mismo, y al menos una otra sustancia farmacéuticamente activa con una solubilidad *per se* en agua inferior a 100 µg/ml, cuya sustancia farmacéuticamente aceptable está presente en el sistema de administración de fármacos en partículas de un complejo entre dicha sustancia farmacéuticamente activa y una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, teniendo dichas partículas de dicho complejo un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 100 nm, en el que

- las partículas de dicho complejo son esencialmente amorfas;
- 15 - las partículas de dicho complejo están atrapadas en nanopartículas formadas por una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones; y
- la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso de dicho complejo está en el intervalo de 0,5:1 a 20:1.

Los márgenes terapéuticos de diversos compuestos farmacéuticos se mejoran significativamente mediante el presente sistema de administración de fármacos. Los efectos secundarios provocados principalmente por altas concentraciones de fármacos directamente después de infusiones se reducen significativamente por el uso del presente sistema de administración de fármacos, ya que imita una infusión prolongada. Se impide que las sustancias encapsuladas se metabolicen, y se liberan gradualmente mediante disolución/erosión de las partículas, lo que ayuda a mantener la concentración del fármaco dentro de la ventana terapéutica. Debe notarse que aparte de las concentraciones tóxicas, también se evitan mediante la presente invención concentraciones subterapéuticas, lo que podría por otra parte conducir al desarrollo de resistencia al fármaco.

La encapsulación de diferentes tipos de compuestos farmacéuticos en nanopartículas obtenidas mediante el presente sistema de administración de fármacos proporciona una transferencia simultánea de estas sustancias hasta los objetivos de la acción, sincronizando sus de otro modo diferentes perfiles farmacocinéticos (la semivida del docetaxel es por ejemplo cinco veces mayor que la de la doxorubicina), estimulando de este modo el desarrollo de una acción sinérgica de los constituyentes de la combinación.

La presente invención es aplicable para la creación de formulaciones de combinación de dos o más clases de sustancias farmacéuticamente activas, tales como, por ejemplo, sustancias antineoplásicas.

Entre los fármacos que pueden usarse en el presente sistema de administración de fármacos están los agentes antineoplásicos hidrosolubles, por ejemplo, agentes tales que contienen uno o más grupos amino, por ejemplo, hidroclouros de antraciclina. Conforme a un aspecto de la presente invención, la solubilidad de tales sales de antraciclina se reduce significativamente reemplazando el anión de cloruro con un anión del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones. Los complejos insolubles resultantes permiten que estos derivados de antraciclina se carguen en nanopartículas del presente sistema de administración de fármacos, asegurando una lenta liberación de los fármacos. Los ejemplos de tales antraciclinas son doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona y sus análogos naturales, sintéticos y semisintéticos.

Entre otras clases de sustancias que pueden usarse en las combinaciones proporcionadas por la presente invención están:

- agentes antineoplásicos insolubles en agua, tales como taxanos, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y sus análogos naturales, sintéticos y semisintéticos;
- alcaloides de la vinca, tales como por ejemplo vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina y sus análogos naturales, sintéticos y semisintéticos;

- inhibidores de la topoisomerasa, tales como por ejemplo, irinotecán, topotecán, etopósido, tenipósido y sus análogos naturales, sintéticos y semisintéticos; y
- agentes alquilantes, tales como por ejemplo amsacrina, procarbazona, biscloronitrosourea y sus análogos.

5 Las formulaciones de combinación de la invención pueden proporcionarse en diversas disoluciones acuosas. Pueden administrarse directamente o liofilizarse para un uso futuro.

El tamaño de las partículas de los sistemas de administración de fármacos de la invención obtenidos cae en el intervalo de 8-100 nm.

10 La criomicroscopía de transmisión electrónica muestra que los sistemas de administración de fármacos de la invención que comprenden taxanos y doxorubicina consisten en partículas filiformes con un tamaño de 20 nm, que a veces se enredan en agregados mayores. La dilución de las formulaciones da como resultado una reducción del tamaño de los agregados.

### Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describirá en más detalle en la siguiente descripción, ejemplos y dibujos adjuntos, en los que:

15 la figura 1 muestra el tamaño de las partículas formadas por doxorubicina, docetaxel, la sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y la sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico (p/p/p 1:1:1,65:1,65) a diferentes diluciones. Disolvente: disolución acuosa de NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl<sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl<sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato sódico (4,1 mg/ml).

20 la figura 2 muestra la distribución de tamaño de partículas por volumen de la formulación obtenida por reconstitución de una mezcla liofilizada de doxorubicina, docetaxel, la sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y la sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico (p/p/p 1:1:1,65:1,65). Disolvente: disolución acuosa de NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl<sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl<sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato sódico (4,1 mg/ml). Concentración de doxorubicina, 0,5 mg/ml.

25 la figura 3 muestra la distribución de tamaño de partículas por volumen de la formulación obtenida por reconstitución de una mezcla liofilizada de doxorubicina, paclitaxel, la sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y la sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico (p/p/p 1:2,5:3:3). Disolvente: disolución acuosa de NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl<sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl<sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato sódico (4,1 mg/ml). Concentración de paclitaxel, 1 mg/ml.

### Descripción de las realizaciones de la invención

30 Debe notarse que, como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares “un” y “el” incluyen referencias a plurales a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera.

35 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “aproximadamente” que modifica la cantidad de un ingrediente en los sistemas de administración de fármacos o composiciones de la invención, o empleada en los métodos de la invención, se refiere a la variación en la cantidad numérica que se puede producir, por ejemplo, mediante procedimientos típicos de medición y manipulación de líquidos usados para preparar concentrados o usar disoluciones en el mundo real; mediante un error involuntario en estos procedimientos; mediante diferencias en la fabricación, procedencia o pureza de los ingredientes empleados para fabricar los sistemas de administración de fármacos o composiciones o llevar a cabo los métodos; y similares. La expresión “aproximadamente” incluye también cantidades que se diferencian debido a diferentes condiciones de equilibrio para una composición que resulta de una  
40 mezcla inicial particular. Sin importar si estén o no modificadas por la expresión “aproximadamente”, las reivindicaciones incluyen equivalentes a las cantidades.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “sistema de administración de fármacos” se refiere a una formulación o dispositivo que administra agente(s) terapéutico(s) a localización(es) del cuerpo deseada(s) y/o proporciona una liberación oportuna de agente(s) terapéutico(s).

45 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “tamaño de partículas” se refiere al diámetro promedio Z según se determina mediante dispersión dinámica de luz, con el uso de láser rojo con una longitud de onda de 633 nm. Por “un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 100 nm”, se quiere decir que al menos 90% de las partículas tiene un tamaño inferior a 100 nm cuando se determina mediante la técnica que se ha indicado anteriormente.

50 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “nanopartícula” se refiere a una partícula microscópica cuyo tamaño se determina en nanómetros. Las nanopartículas de la invención varían

típicamente de 1 a 999 nm de diámetro, y pueden incluir una molécula biológicamente activa atrapada, encapsulada o encerrada.

5 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “solubilidad” de una sustancia se refiere a la capacidad de esa sustancia de disolverse en un disolvente especificado a aproximadamente temperatura ambiente, lo que quiere decir entre 15°C y 38°C.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “amorfo” tiene el propósito de indicar una estructura sólida que es o no cristalina o consiste en cristales muy pequeños con un tamaño de partículas de 10 nm o inferior.

10 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “compuesto citotóxico” se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de frenar el crecimiento de, o destruir, células.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “compuesto citostático” se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de llevar las células, aunque no necesariamente lisadas o destruidas, a un estado permanente de no proliferación.

15 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera, la expresión “derivado” se refiere a un compuesto formado a partir de la estructura original, o directamente, mediante reacción química de la estructura original, o mediante una “modificación” que es una sustitución parcial de la estructura original, o mediante diseño y una síntesis *de novo*. Los derivados pueden ser sintéticos, o pueden ser productos metabólicos de una célula o una reacción enzimática *in vitro*.

20 En una realización del sistema de administración de fármacos de la invención, la sustancia farmacéuticamente activa tiene una solubilidad *per se* en agua de al menos 4 mg/ml, y dicho complejo es un complejo no covalente con una solubilidad en agua inferior a 0,1 mg/ml.

En otra realización del sistema de administración de fármacos de la invención, dicho complejo tiene un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 50 nm. Es menos probable detectar partículas más pequeñas por el sistema reticuloendotelial, que protege el cuerpo frente a la invasión de microorganismos como virus y bacterias.

25 En una realización adicional del sistema de administración de fármacos de la invención, la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico, la sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o sus combinaciones, y el peso de dicho complejo está en el intervalo de 1:1 a 10:1.

30 La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende al menos una otra sustancia farmacéuticamente activa con una solubilidad *per se* en agua inferior a 100 µg/ml, estando dicha otra sustancia farmacéuticamente activa en forma de partículas con un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 100 nm, en el que las partículas de dicha otra sustancia farmacéuticamente activa son esencialmente amorfas; las partículas de dicha otra sustancia farmacéuticamente activa están atrapadas conjuntamente con las partículas de dicho complejo en dichas nanopartículas; y la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso combinado de dicha otra sustancia farmacéuticamente activa y dicho complejo está en el intervalo de 0,5:1 a 20:1. En un aspecto de esta realización dicho complejo tiene un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 50 nm. En otro aspecto de esta realización, la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso de dicho complejo está en el intervalo de 1:1 a 10:1. Conforme a un aspecto adicional de esta realización, dicha otra sustancia farmacéuticamente activa tiene un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 50 nm, y/o dicho complejo tiene un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 50 nm. En aún un aspecto adicional de esta realización, la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso combinado de dicha otra sustancia farmacéuticamente activa y dicho complejo está en el intervalo de 1:1 a 10:1.

45 En otra realización de la presente invención, al menos una de dichas sustancias farmacéuticamente activas es un compuesto citotóxico o citostático.

50 En una realización adicional de la presente invención, dicha al menos una sustancia farmacéuticamente activa es un compuesto citotóxico o citostático. En un aspecto de esta realización, dicho compuesto citotóxico o citostático es una forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirubicina, daunorubicina, idarrubicina, topotecán, irinotecán, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazona, mecloretamina, o una de sus combinaciones. En un aspecto más específico de esta realización, dicho compuesto es una forma protonada de doxorubicina, en otro aspecto más específico de esta realización, dicho compuesto es una forma protonada de mitoxantrona.

55 En otro aspecto de la realización de la presente invención en el que el sistema de administración de fármacos comprende al menos una otra sustancia farmacéuticamente activa con una solubilidad *per se* en agua inferior a 100 µl, dicha otra sustancia farmacéuticamente activa es un compuesto citotóxico o citostático. En un aspecto adicional de esta realización, dicho compuesto citotóxico o citostático es un taxano. En aún otro aspecto adicional de esta

realización, dicho taxano se elige entre paclitaxel, docetaxel, y sus derivados. En otro aspecto de esta realización, dicha al menos una sustancia farmacéuticamente activa y dicha otra sustancia farmacéuticamente activa son compuestos citotóxicos o citostáticos; en un aspecto de esta realización, dicha al menos una sustancia farmacéuticamente activa es una forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirubicina, daunorrubicina, idarrubicina, topotecán, irinotecán, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazona, mecloretamina, o una de sus combinaciones; en un aspecto específico de esta realización, dicho compuesto es una forma protonada de doxorubicina; en un aspecto específico adicional de esta realización, dicho compuesto es una forma protonada de mitoxantrona; en otro aspecto específico de esta realización, dicha otra sustancia farmacéuticamente activa es un taxano; en un aspecto específico adicional de esta realización, dicho taxano se elige entre paclitaxel, docetaxel, y sus derivados.

Otra realización de la presente invención se refiere a dicho sistema de administración de fármacos para uso en el tratamiento del cáncer.

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un sistema de administración de fármacos de dicha clase. En un aspecto de esta realización, la composición farmacéutica está en forma de una disolución acuosa, un gel, una crema, una pomada, un comprimido, una cápsula, o un gel blando.

Otra realización de la invención se refiere al uso de una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, en la preparación del sistema de administración de fármacos conforme de la presente invención.

Aún otra realización de la presente invención se refiere a un método para la preparación de un sistema de administración de fármacos de la clase de la invención, en el que el tamaño de dicho complejo es controlado para tener un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 100 nm, ajustando la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso de dicho complejo, en el intervalo de 0,5:1 a 20:1.

Aún una realización adicional de la presente invención se refiere a un método para la preparación de un sistema de administración de fármacos de la clase de la invención, que comprende al menos otra sustancia farmacéuticamente activa, en el que el tamaño de dicha otra sustancia farmacéuticamente activa y las partículas de dicho complejo están controlados para tener un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 100 nm, ajustando la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso combinado de dicha otra sustancia farmacéuticamente activa y dicho complejo, en el intervalo de 0,5:1 a 20:1.

Otra realización de la invención se refiere a un método para la preparación de un sistema de administración de fármacos de la clase de la invención, en el que dicha al menos una sustancia farmacéuticamente aceptable se trata con una primera disolución acuosa de una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, para formar partículas de dicho complejo; y las partículas formadas de dicho complejo se tratan adicionalmente con una segunda disolución acuosa de una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, hasta que dichas partículas de dicho complejo se disuelven en dicha segunda disolución acuosa. En un aspecto de esta realización, dicha primera disolución acuosa y dicha segunda disolución acuosa es una y la misma disolución acuosa, en cuya disolución acuosa la cantidad total de sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, es suficiente para formar partículas de dicho complejo, y disolver dicho complejo.

Otra realización de la invención se refiere a un método para la preparación de un sistema de administración de fármacos de la clase de la invención, que comprende al menos una otra sustancia farmacéuticamente activa, en el que dicha otra sustancia farmacéuticamente activa se trata con una primera disolución acuosa de una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, hasta que dicha otra sustancia farmacéuticamente activa se disuelve en dicha primera disolución acuosa; dicha al menos una sustancia farmacéuticamente activa se trata con una segunda disolución acuosa de una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, para formar partículas de dicho complejo; y las partículas formadas de dicho complejo se tratan con dicha segunda disolución acuosa con sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, hasta que dichas partículas de dicho complejo se disuelven en dicha segunda disolución acuosa. En un aspecto de esta realización, dicha primera disolución acuosa y dicha segunda disolución acuosa es una y la misma disolución acuosa, en cuya disolución acuosa la cantidad total de sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, es suficiente para disolver dicha otra sustancia farmacéuticamente activa, formar partículas de dicho complejo, y disolver dicho complejo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos obtenible mediante cualquiera de dichos métodos de la invención. Una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y tal sistema de administración de fármacos; en un aspecto de esta realización, la composición farmacéutica está en forma de una disolución acuosa, un gel, una crema, una pomada, un comprimido, una cápsula o un gel blando.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración de fármacos de la clase de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

La invención se ilustrará con más detalle en los ejemplos siguientes no limitantes.

## Ejemplos

### Materiales y métodos

Las formulaciones usadas fueron recién preparadas o se obtuvieron mediante reconstitución de sustancias farmacéuticamente activas liofilizadas con una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, mediante una disolución especificada para reconstitución.

La doxorubicina se adquirió en Mercian Corporation, Japón. El paclitaxel se adquirió en Sigma-Aldrich Sweden AB. El docetaxel se adquirió en ScinoPharm Taiwan, Ltd. La mitoxantrona y el topotecán se adquirieron en Chemtronica KB, Suecia. La Adriamycin se adquirió en farmacias y se reconstituyó conforme a la información prescrita por los fabricantes.

El tamaño de partículas de las formulaciones se determinó por el método de dispersión dinámica de luz con el uso de un láser rojo (633 nm, Nano-ZS, Malvern Instruments Ltd). Los valores medios de las tres determinaciones independientes se calcularon para representar el tamaño de partículas. Las barras de error Y están compuestas por la desviación estándar +/- de las determinaciones.

Para la evaluación de la citotoxicidad *in vitro*, se adquirieron células de diferentes líneas celulares tumorales humanas en American Type Culture Collection (Rockville, Md., EE.UU.): línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-231 (ATCC-HTB-26, lote 3576799), línea celular de adenocarcinoma de ovario humano SKOV-3 (ATCC-HTB-77, lote 3038337) y línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas A549 (ATCC-CCL-185, lote 3244171). Las células MDA-MB-231 se propagaron en medio de cultivo MEM con L-glutamina 2 mM, 10% de suero bovino fetal (SBF) y antibióticos. Las células SKOV-3 se cultivaron en medio de cultivo McCoy 5A, complementadas con L-glutamina 1,5 mM, 10% de SBF y antibióticos. Todos los medios y suplementos se adquirieron en Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, Mi., EE.UU.). La propagación celular de todas las líneas se llevó a cabo en matraces de cultivo BD Falcon™ de 25 o 75 cm<sup>2</sup> (Becton Dickinson Labware). Las células A549 se cultivaron en medio de cultivo Ham's F12 con L-glutamina 1 mM, 10% de SBF y antibióticos. La propagación celular de todas las líneas se llevó a cabo en matraces de cultivo BD Falcon™ de 25 o 75 cm<sup>2</sup>.

La citotoxicidad del fármaco se llevó a cabo usando placas de cultivo de 96 pocillos BD Falcon™ para células adherentes (Becton Dickinson Labware). Estas placas se sembraron con células con 8 x 10<sup>3</sup> células por pocillo para MDA-MB-231, con 10 x 10<sup>3</sup> células/pocillo para SKOV-3 o con 6 x 10<sup>3</sup> células/pocillo para A549, en un volumen de 200 µl/pocillo. Tanto los matraces como las placas de cultivo se incubaron para la proliferación celular a 37°C en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO<sub>2</sub>.

Los cultivos celulares en las placas de cultivo se dejaron adherir durante 24 horas de incubación. Un día después del sembrado celular, se añadieron disoluciones de 4 µl de las formulaciones a ensayar con diferentes concentraciones, en disolventes apropiados, a los pocillos con cultivos (experimentos de dosis y respuesta). En los cultivos testigo, se añadieron 4 µl de los disolventes como testigo de disolvente. Las células se incubaron en 2-4 días consecutivos. Al final del periodo de incubación, las células adherentes se separan mediante tripsinización, y se contó el número de células viables usando el ensayo de exclusión de azul de tripano y un hemocitómetro. Todos los experimentos se llevaron a cabo al menos tres veces, y los datos se obtuvieron de una media de tres determinaciones en cuatro repeticiones. Los resultados se expresaron como número medio de células ± EE, y las diferencias entre el testigo y el ensayo se evaluaron por medio de la prueba t de Student. La citotoxicidad del fármaco se evaluó basándose en la extensión de la inhibición de la proliferación celular. La inhibición de la proliferación celular por los fármacos ensayados se calculó como sigue:

$$\% \text{ de inhibición de proliferación celular} = (\text{Testigo} - \text{Serie de ensayo}) / \text{Testigo} \times 100$$

En las series testigo, se añadieron 4 µl de diferentes disolventes usados para ensayo de los fármacos a los cultivos como testigos de disolvente negativos. Las diferencias entre estas series testigo fueron insignificantes, por lo tanto, se aplicó una media de los testigos negativos para los cálculos.

Se usaron disoluciones acuosas de Adriamycin® (hidrocloruro de doxorubicina) y disoluciones metanólicas de docetaxel como testigos positivos. Las diferencias en la inhibición de la proliferación mediante estos fármacos en diferentes disolventes fueron insignificantes, por lo tanto, se aplicó una inhibición media de los testigos positivos para los cálculos.

5 Se calculó la  $CI_{50}$  media  $\pm$  EE sobre la base de al menos tres experimentos diferentes.

Se calcularon factores de intensificación (EF) dividiendo la  $CI_{50}$  del fármaco de comparación testigo con la  $CI_{50}$  de la formulación de la invención.

#### Ejemplo 1

Formación de una sal insoluble en agua de doxorubicina y éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico

10 Se preparó una disolución acuosa de la sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico (2 ml, 5 mg/ml) y hidrocloruro de doxorubicina (6 ml, 2 mg/ml) mezclando en un tubo de ensayo de 10 ml. Durante el mezclamiento apareció un precipitado fino. El precipitado se separó mediante centrifugación del tubo de ensayo a 3000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se retiró, y el precipitado se agitó con 10 ml de agua, seguido de una nueva centrifugación. Después de tres procedimientos de lavado adicionales como se ha descrito anteriormente, se filtró el  
15 sobrenadante a través de un filtro de 0,2  $\mu$ m para retirar posibles agregados grandes del producto. La solubilidad del complejo de doxorubicina se determinó mediante el método UV a una longitud de onda de 350 nm, y se encontró que era de 0,0002 mg/ml.

#### Ejemplo 2

20 Formulación de doxorubicina, paclitaxel y sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico en una relación de p/p/p de 1:2,5:7

Se preparó una disolución metanólica de paclitaxel (200 ml, 1,2 mg/ml) y sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico (134,4 ml, 5 mg/ml) mezclando en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, y la disolución obtenida se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en agua (120 ml), y se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidrocloruro de doxorubicina (48 ml, 2 mg/ml) a la disolución obtenida con agitación. La disolución combinada se agitó  
25 durante 30 min más, se filtró a través de un filtro de 0,2  $\mu$ m y se liofilizó.

#### Ejemplo 3

Formulación de doxorubicina, docetaxel y sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico en una relación de p/p/p de 1:1:4

30 Se preparó una disolución metanólica de docetaxel (100 ml, 1 mg/ml) y sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico (80 ml, 5 mg/ml) mezclando en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, y la disolución obtenida se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), y se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidrocloruro de doxorubicina (50 ml, 2 mg/ml) a la disolución obtenida con agitación. La disolución combinada se agitó durante 30 min más, se filtró a través de un filtro de 0,2  $\mu$ m y se liofilizó.

#### Ejemplo 4

35 Formulación de mitoxantrona, topotecán, paclitaxel y sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico en una relación de p/p/p de 2:1:20:40

Se preparó una disolución metanólica de paclitaxel (200 ml, 1,2 mg/ml) y sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico (96 ml, 5 mg/ml) mezclando en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, y la disolución obtenida se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en agua (120 ml), y se añadieron gota a gota una disolución acuosa de  
40 dihidrocloruro de mitoxantrona (12 ml, 2 mg/ml) y una disolución acuosa de hidrocloruro de topotecán (6 ml, 2 mg/ml) a la disolución obtenida con agitación. La disolución combinada se agitó durante 30 min más, se filtró a través de un filtro de 0,2  $\mu$ m y se liofilizó.

#### Ejemplo 5

45 Investigación de la dependencia del tamaño de partículas en la concentración de doxorubicina en una formulación formada por doxorubicina, docetaxel, sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p 1:1:1,65:1,65)

Las disoluciones se prepararon por reconstitución de muestras liofilizadas de mezclas de doxorubicina, docetaxel, sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p 1:1:1,65:1,65) en una disolución acuosa que contiene NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl<sub>2</sub> (0,295  
50 mg/ml), MgCl<sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato sódico (4,1 mg/ml).



Tabla 1

Concentración de doxorubicina, mg/ml	Tamaño medio de partículas, nm	Desviación estándar
0,06	27,3	0,9
0,125	28,7	1,2
0,25	29,3	1,9
0,5	34,7	2,1
1,0	48,3	3,1

- 5 Como se muestra en la tabla 1 y figura 1, concentraciones menores de doxorubicina conducen a un tamaño de partículas inferior en un intervalo de concentración de 0,25-1 mg/ml. Una dilución adicional no influye significativamente en el tamaño de partículas.

Ejemplo 6

Investigación de la sinergia de acción de doxorubicina y docetaxel en cultivos de la línea celular de adenocarcinoma de ovario humano SKOV-3

- 10 Se usaron formulaciones liofilizadas de doxorubicina/docetaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico que contenían cantidades equimolares de doxorubicina y docetaxel (p/p/p/p 1:1,4:2:2). Se calculó el EF frente a Adriamycin®. La CI<sub>50</sub> para las mezclas de docetaxel-doxorubicina se basa en la suma de las cantidades de citostáticos. Los resultados se muestran en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Formulación	Disolvente	Tamaño de partículas, nm	CI <sub>50</sub> , día 3	EF, día 3	CI <sub>50</sub> , día 4	EF, día 4
Adriamycin® (doxorubicina)	9 mg/ml de NaCl	-	$(8,5 \pm 0,27) \times 10^{-8}$	-	$(4,8 \pm 0,16) \times 10^{-8}$	-
Docetaxel	metanol	-	$(9,07 \pm 0,38) \times 10^{-8}$	-	$(2,85 \pm 0,26) \times 10^{-8}$	-
Adiciones consecutivas de Adriamycin® y docetaxel en relación molar 1:1	9 mg/ml de NaCl	-	$(2,0 \pm 0,11) \times 10^{-8}$	4,3	$(4,7 \pm 0,32) \times 10^{-9}$	10,0
Doxorubicina/docetaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p/p 1:1,4:2:2)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl <sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl <sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	28	$(4,6 \pm 0,27) \times 10^{-9}$	18,5	$(1,8 \pm 0,08) \times 10^{-9}$	26,7

- 15 Se evidencia un fuerte efecto sinérgico de la doxorubicina y el docetaxel por el hecho de que el EF, para las adiciones consecutivas de doxorubicina y docetaxel > 1. La creación de formulación de nanopartículas aumenta adicionalmente la potencia de la combinación.

Ejemplo 7

- 20 Evaluación de la citotoxicidad de las formulaciones en cultivos de la línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-231

- 25 Se prepararon formulaciones que contenían una mezcla de complejos del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y el éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico disolviendo polvo liofilizado. Las CI<sub>50</sub> se basaron en la concentración de doxorubicina. Los factores de intensificación se calcularon frente a la doxorubicina. Los resultados se muestran en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3

Formulación	Disolvente	Tamaño de partículas, nm	Cl <sub>50</sub> , día 3	EF, día 3	Cl <sub>50</sub> , día 4	EF, día 4
Adriamycin® (doxorubicina)	9 mg/ml de NaCl	-	$(1,9 \pm 0,13) \times 10^{-7}$	-	$(5,1 \pm 0,17) \times 10^{-8}$	-
Doxorrubicina/docetaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl <sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl <sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	34	$(2,4 \pm 0,16) \times 10^{-8}$	7,9	$(1,8 \pm 0,06) \times 10^{-9}$	28,3
Doxorrubicina/paclitaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p/p 1:2,5:3:3)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl <sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl <sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	27	$(1,1 \pm 0,11) \times 10^{-8}$	17,3	$(1,5 \pm 0,07) \times 10^{-9}$	34,0

Ejemplo 8

5 Evaluación de la citotoxicidad de las formulaciones en cultivos de la línea celular de adenocarcinoma de ovario humano SKOV-3

Se prepararon formulaciones que contenían una mezcla de complejos del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y el éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico disolviendo polvo liofilizado. Las Cl<sub>50</sub> se basaron en la concentración de doxorubicina. Los factores de intensificación se calcularon frente a la doxorubicina. Los resultados se muestran en la tabla 4 siguiente:

10 Tabla 4

Formulación	Disolvente	Tamaño de partículas, nm	Cl <sub>50</sub> , día 3	EF, día 3	Cl <sub>50</sub> , día 4	EF, día 4
Adriamycin® (doxorubicina)	9 mg/ml de NaCl	-	$(8,5 \pm 0,27) \times 10^{-8}$	-	$(4,8 \pm 0,16) \times 10^{-8}$	-
Doxorrubicina/docetaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl <sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl <sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	34	$(9,3 \pm 0,49) \times 10^{-9}$	9,1	$(3,0 \pm 0,15) \times 10^{-9}$	16,0
Doxorrubicina/paclitaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p/p 1:2,5:3:3)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), CaCl <sub>2</sub> (0,295 mg/ml), MgCl <sub>2</sub> hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	27	$(1,1 \pm 0,06) \times 10^{-8}$	7,7	$(5,7 \pm 0,18) \times 10^{-9}$	8,4

Ejemplo 9

Evaluación de la citotoxicidad de las formulaciones en cultivos de la línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas A549

- 5 Se prepararon formulaciones que contenían una mezcla de complejos del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico y el éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico disolviendo polvo liofilizado. Las  $Cl_{50}$  se basaron en la concentración de doxorubicina. Los factores de intensificación se calcularon frente a la doxorubicina. Los resultados se muestran en la tabla 5 siguiente:

Tabla 5

Formulación	Disolvente	Tamaño de partículas, nm	$Cl_{50}$ , día 3	EF, día 3	$Cl_{50}$ , día 4	EF, día 4
Adriamycin® (doxorubicina)	9 mg/ml de NaCl	-	$(1,2 \pm 0,09) \times 10^{-8}$	-	$(2,7 \pm 0,21) \times 10^{-8}$	-
Doxorrubicina/docetaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), $CaCl_2$ (0,295 mg/ml), $MgCl_2$ hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	34	$(2,7 \pm 0,12) \times 10^{-9}$	4,4	$(3,5 \pm 0,22) \times 10^{-9}$	7,7
Doxorrubicina/paclitaxel/éster metílico del ácido N-todo-trans-retinoil-cisteico/éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil cisteico que contenían cantidades equimolares de doxorubicina y docetaxel (p/p/p/p 1:2,5:3:3)	NaCl (5,9 mg/ml), KCl (0,3 mg/ml), $CaCl_2$ (0,295 mg/ml), $MgCl_2$ hexahidratado (0,2 mg/ml), acetato de Na (4,1 mg/ml)	27	$(3,6 \pm 0,11) \times 10^{-9}$	3,3	$(1,9 \pm 0,14) \times 10^{-9}$	14,2

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema para administración de fármacos para la administración de al menos una sustancia farmacéuticamente activa que es un anfililo catiónico por sí mismo, y al menos una otra sustancia farmacéuticamente activa con una solubilidad *per se* en agua inferior a 100 µg/ml, cuyas sustancias farmacéuticamente activas están presentes en el sistema de administración de fármacos en partículas de un complejo entre dichas sustancias farmacéuticamente activas y una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, una sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, teniendo dichas partículas de dicho complejo un tamaño medio de partículas eficaz inferior a 100 nm, en el que
  - 5 - las partículas de dicho complejo son esencialmente amorfas;
  - 10 - las partículas de dicho complejo están atrapadas en nanopartículas formadas por una sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones; y
  - 15 - la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso de dicho complejo está en el intervalo de 0,5:1 a 20:1.
2. Un sistema de administración de fármacos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque dicha sustancia farmacéuticamente activa tiene una solubilidad *per se* en agua de al menos 4 mg/ml, y porque dicho complejo es un complejo no covalente con una solubilidad en agua inferior a 0,1 mg/ml.
3. Un sistema de administración de fármacos conforme a la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho complejo tiene un tamaño medio de partículas eficaz inferior a aproximadamente 50 nm.
4. Un sistema de administración de fármacos conforme a cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la relación peso/peso entre dicha sal sódica del éster metílico del ácido N-todo-trans-retinol-cisteico, sal sódica del éster metílico del ácido N-13-cis-retinoil-cisteico, o una de sus combinaciones, y el peso de dicho complejo está en el intervalo de 1:1 a 10:1.
5. Un sistema de administración de fármacos conforme a cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque al menos una de dichas sustancias farmacéuticamente activas es un compuesto citotóxico o citostático, en el que dicho compuesto citotóxico o citostático es una forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, topotecán, irinotecán, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazona, mecloretamina, o una de sus combinaciones.
6. Un sistema de administración de fármacos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha otra sustancia farmacéuticamente activa es un compuesto citotóxico o citostático,
7. Un sistema de administración de fármacos conforme a la reivindicación 6, caracterizado porque dicho compuesto citotóxico o citostático es un taxano, en el que dicho taxano se elige entre paclitaxel, docetaxel, y sus derivados.
8. Un sistema de administración de fármacos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque dicha al menos una sustancia farmacéuticamente activa y dicha otra sustancia farmacéuticamente activa son compuestos citotóxicos o citostáticos, en el que dicha al menos una sustancia farmacéuticamente activa es una forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, topotecán, irinotecán, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazona, mecloretamina, o una de sus combinaciones.
9. Un sistema de administración de fármacos conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque dicha otra sustancia farmacéuticamente activa es un taxano, en el que dicho taxano se elige entre paclitaxel, docetaxel, y sus derivados.
10. Un sistema de administración de fármacos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento del cáncer.
11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el sistema de administración de fármacos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

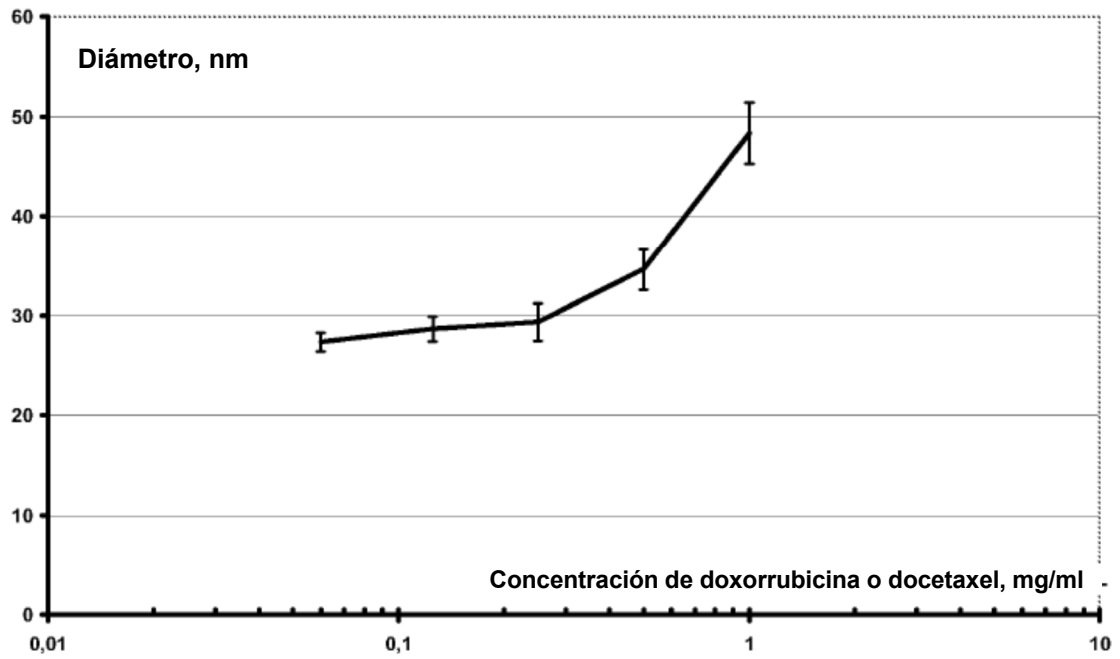


Fig. 1

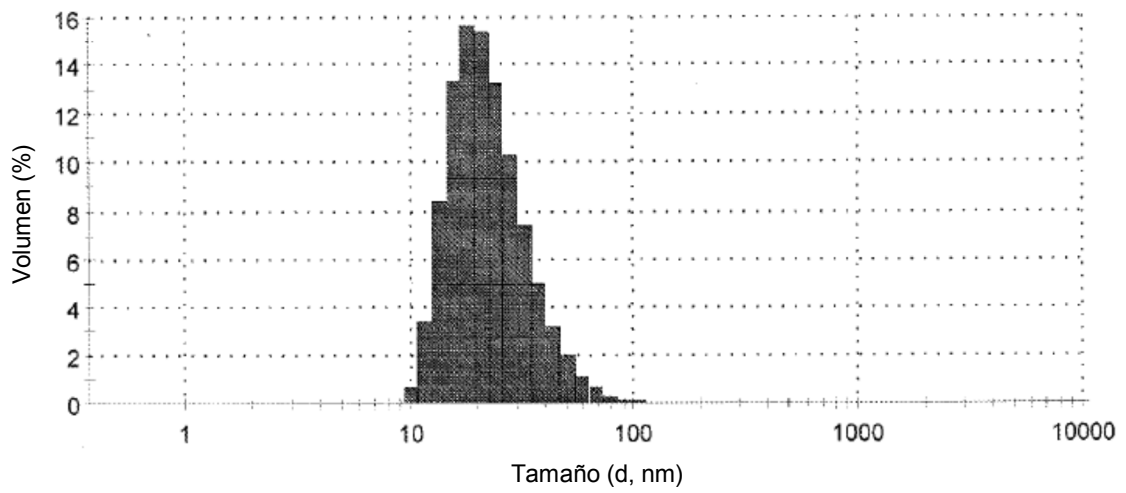


Fig. 2

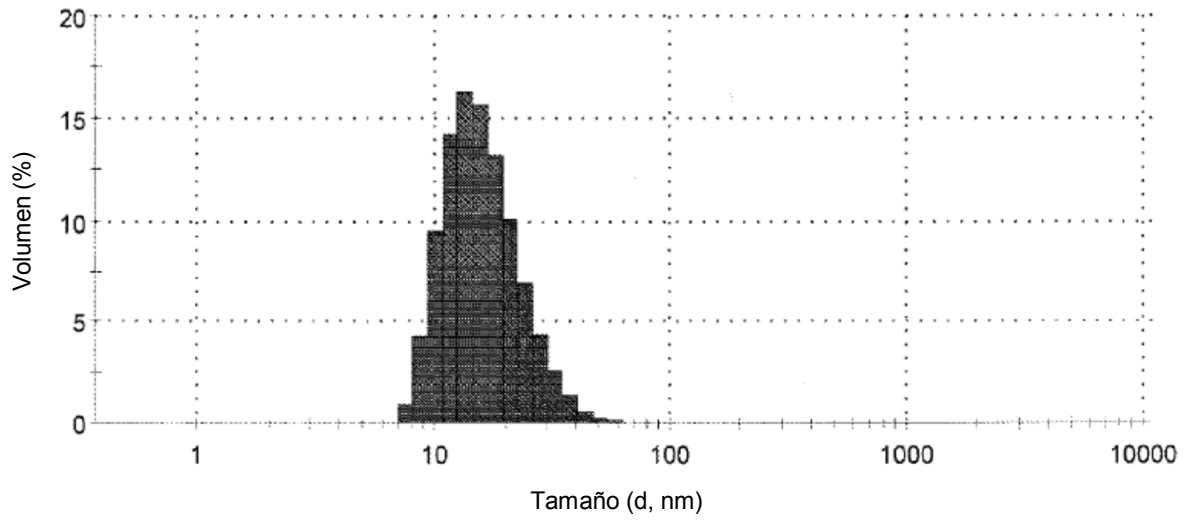


Fig. 3