

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 749**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/337</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/215</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/44</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/14</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2016 PCT/KR2016/003552**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17018634**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2016 E 16830668 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3326628**

54 Título: **Composición farmacéutica para administración oral que comprende una concentración elevada de taxano**

30 Prioridad:

**30.07.2015 KR 20150108002**

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

**13.10.2020**

73 Titular/es:

**DAE HWA PHARMA. CO., LTD (100.0%)  
495, Hanu-ro Hoengseong-eup  
Hoengseong-gun, Gangwon-do 25228, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, IN-HYUN;  
SON, MIN-HEE;  
PARK, YEONG-TAEK y  
LEE, HAN-KOO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 786 749 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

Composición farmacéutica para administración oral que comprende una concentración elevada de taxano

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral que comprende un taxano en concentración elevada. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene taxano para administración oral que comprende un éster de ácido graso de polioxil glicerilo.

10

### **Antecedentes de la técnica**

Los taxanos, que son un agente anticáncer que muestra su efecto anti-proliferativo mediante actuación sobre la organización de los microtúbulos en el sistema citoesquelético celular (Huizing M. T. et al., Cancer Inv., 1995, 13: 381-404), se conocen por exhibir excelente citotoxicidad frente a diversos tipos de cáncer tales como cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de esófago, melanoma y leucemia. Las formas de dosificación parenterales de paclitaxel y docetaxel se encuentran comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales de Taxol™ y Taxotere™, respectivamente. Debido a que se sabe que taxano tiene una muy baja solubilidad en agua, la formulación que contiene paclitaxel actualmente disponible, p. ej., Taxol™, se ha formulado en forma de un preconcentrado de emulsión, que se diluye antes de uso para inyección. Sin embargo, con el fin de solucionar los problemas relacionados con el cumplimiento terapéutico por parte del paciente debido al uso de la formación de inyección, la estabilidad de la formulación, y la seguridad para el cuerpo humano, etc., se han llevado a cabo investigaciones sobre las formulaciones para administración oral.

15

20

25

30

35

Entre tanto, se ha presentado que la administración oral de un taxano tal como paclitaxel exhibe muy baja biodisponibilidad oral debido a la acción de una bomba de descarga dirigida hacia afuera (Walle et al, Drug Metabo. Disp. 26(4): 343 - 346 (1998)). También se ha presentado que paclitaxel administrado por vía oral se absorbe de manera muy pobre (menos de un 1 %) (Eiseman et al., Second NCI Workshop on Taxol y Taxus (septiembre, 1992), Suffness (ed.) et al, Taxol™ Science and Applications, CRC Press (1995)). En un intento de mejorar dicha baja biodisponibilidad oral, la patente coreana N°. Publicación 10-2004-0009015 ha divulgado una composición que contiene taxano solubilizado para administración oral, que se formula mediante el uso de un triglicérido de cadena media como triacetina, un monoglicérido tal como monooleína y un tensioactivo tanto como Tween. Dicha composición es una composición que contiene taxano solubilizada para administración oral, cuya biodisponibilidad aumenta a través de una elevada propiedad mucoadhesiva en el intestino por medio del monoglicérido tal como monooleína. Y también, la patente coreana N°. Publicación 10-2007-0058776 ha divulgado un proceso mejorado para la preparación de una composición que contiene taxano solubilizado para administración oral, comprendiendo el proceso disolver paclitaxel, junto con un triglicérido de cadena media, un monoglicérido y un tensioactivo, en un disolvente orgánico.

40

45

Dichas formulaciones tales como cápsulas blandas tienen ventajas en términos de facilidad de uso, en comparación con la forma de disolución de lípidos. Considerando el cumplimiento terapéutico del paciente, es necesario controlar el tamaño de las cápsulas blandas hasta un tamaño apropiado. Por lo tanto, con el fin de preparar una cápsula blanda que contenga la cantidad terapéuticamente eficaz de un taxano, se requiere la preparación de una disolución de lípidos que contenga el taxano en una concentración elevada. Sin embargo, cuando está presente un taxano en concentración elevada (por ejemplo, un 4 % en peso o más) de acuerdo con los métodos de formulación tradicionales (por ejemplo, las patentes coreanas nos. publicación 10-2004-0009015 y 10-2007-0058776), el taxano se precipita a partir de la disolución de lípidos y, de este modo, no se puede obtener la disolución de lípidos completamente solubilizada, lo cual conduce al problema de menor biodisponibilidad.

### 50 **Divulgación**

#### **Problema técnico**

Los presentes inventores llevaron a cabo diversas investigaciones con el fin de desarrollar una composición farmacéutica para administración oral, por ejemplo en forma de cápsula, que comprende un taxano en concentración elevada. Los presentes inventores han descubierto que, cuando se llevan a cabo los procesos de formulación mediante la adición de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo adicionalmente a las composiciones convencionales que contienen paclitaxel (por ejemplo, las composiciones preparadas de acuerdo con las patentes coreanas Nos. publicación 10-2004-0009015 y 10-2007-0058776), se puede obtener una disolución transparente que contenga un taxano en concentración elevada, siendo susceptible de este modo de formulación para dar lugar a una cápsula tal como una cápsula blanda sin la formación de un precipitado.

60

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que contiene taxano para administración oral que se formula mediante el uso de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo como agente solubilizante.

65

Y también, otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso de preparación de la composición farmacéutica para administración oral.

### Solución técnica

5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración oral, que comprende (a) de un 4 a un 40 % en peso de un taxano, (b) de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, (c) de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, (d) de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo, y (e) de un 10 a un 30 % en peso de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo.

10 En una realización, el éster de ácido graso de polioxil glicerilo puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo, glicérido de lauroil polioxilo y glicérido de estearoil polioxilo.

15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende (i) disolver de un 4 a un 40 % en peso de un taxano y de un 10 a un 30 % en peso de éster de ácido graso de polioxil glicerilo en un disolvente orgánico, (ii) retirar el disolvente orgánico de la disolución obtenida en la Etapa (i), seguido de mezcla de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, y de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo para formar una disolución, y (iii) opcionalmente, rellenar la disolución obtenida en la Etapa (ii) en una cápsula.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende (i') disolver de un 4 a un 40 % en peso de un taxano, de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo y de un 10 a un 30 % en peso de éster de ácido graso de polioxil glicerilo en un disolvente orgánico, (ii') retirar el disolvente orgánico de la disolución obtenida en la Etapa (i') y (iii') opcionalmente, rellenar la disolución obtenida en la Etapa (ii') en una cápsula.

### Efectos ventajosos

30 Se ha descubierto por medio de la presente invención que, cuando se llevan a cabo procesos de formulación mediante la adición de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo a una disolución de lípidos que comprende un taxano, un triglicérido de cadena media, monooleoil glicerol y un tensioactivo, se puede obtener una disolución transparente que contiene un taxano en concentración elevada, siendo susceptible de este modo de formulación para dar lugar a una cápsula tal como una cápsula blanda sin la formación de un precipitado. Por lo tanto, la  
35 composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la presente invención posibilita la generación de formulaciones sólidas tales como cápsulas blandas.

### Descripción de los dibujos

40 La Figura 1 representa los aspectos de disoluciones de lípidos que contienen docetaxel preparadas en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1. A: disolución de lípidos que contiene docetaxel preparada en el Ejemplo 1, B: disolución de lípidos que contiene docetaxel preparada en el Ejemplo Comparativo 1.

45 La Figura 2 representa los aspectos de disoluciones de lípidos que contienen paclitaxel preparadas en el Ejemplo 21 y el Ejemplo Comparativo 2. A: disolución de lípidos que contiene paclitaxel preparada en el Ejemplo 21, B: disolución de lípidos que contiene paclitaxel preparada en el Ejemplo Comparativo 2.

### Mejor modo

50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral, que comprende (a) de un 4 a un 40 % en peso de un taxano, (b) de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, (c) de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, (d) de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo, y (e) de un 10 a un 30 % en peso de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo.

55 Se ha descubierto por medio de la presente invención que, cuando se llevan a cabo procesos de formulación mediante la adición de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo a una disolución de lípidos que comprende un taxano, un triglicérido de cadena media, monooleoil glicerol y un tensioactivo, se puede obtener una disolución transparente que contiene un taxano en concentración elevada, siendo susceptible de este modo de formulación para dar lugar a una cápsula tal como una cápsula blanda sin la formación de un precipitado.

60 El éster de ácido graso de polioxil glicerilo puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo, glicérido de lauroil polioxilo y glicérido de estearoil polioxilo. Preferentemente, el éster de ácido graso de polioxil glicerilo puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo-32 (por ejemplo, LABRASOL™, etc.), glicérido de lauroil polioxilo-32 (por ejemplo, Gelucire™ 44/14, etc.) y glicérido de glicérido de estearoil polioxilo-32 (por ejemplo, Gelucire™ 50/13, etc.).

65 El taxano incluye uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, 7-epipaclitaxel, t-

acetilpaclitaxel, 10-desacetilpaclitaxel, 10-desacetil-7-epipaclitaxel, 7-xilosilpaclitaxel, 10-desacetil-7-glutarilpaclitaxel, 7-N,N-dimetilglicilpaclitaxel, 7-L-alanilpaclitaxel y similares. Por ejemplo, el taxano puede ser paclitaxel y/o docetaxel.

5 El triglicérido de cadena media significa una sustancia en la que se unen tres moléculas de ácidos grasos C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> saturados o insaturados y una molécula de glicerol por medio de un enlace de éster. Por ejemplo, el triglicérido de cadena media incluye triacetina, tripropionina, tributirina, trivalerina, tricaproina, tricaprilina (por ejemplo, Captex™ 8000 etc.), tricaprina, triheptanoína, trionanoína, triundecanoína, trilaurina, tritridecanoína, trimiristina, tripentadecanoína, tripalmitina, triheptadecanoato de glicerilo, trioleína y similares.

10 El monooleoil glicerol también se denomina monooleína. También se puede usar un monooleoil glicerol comercialmente disponible (por ejemplo, Rylo MG 19™, Danisco).

15 El tensioactivo incluye un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (por ejemplo, Poloxamer™), éster de sorbitano (por ejemplo, Span™), polioxietileno sorbitano (por ejemplo, Tween™), poli(éter de oxietileno) (por ejemplo, Brij™) y similares.

20 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender de un 4 a un 25 % en peso del taxano, de un 10 a un 20 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 40 a un 60 % en peso de monooleoil glicerol, de un 10 a un 25 % en peso de un tensioactivo, y de un 10 a un 20 % en peso de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo. La composición farmacéutica para administración oral está preferentemente rellena en una cápsula tal como una cápsula blanda.

25 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende (i) disolver de un 4 a un 40 % en peso de un taxano y de un 10 a un 30 % en peso de éster de ácido graso de polioxil glicerilo en un disolvente orgánico, (ii) retirar el disolvente orgánico de la disolución obtenida en la Etapa (i), seguido de mezcla de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, y de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo para formar una disolución, y (iii) opcionalmente, rellenar la disolución obtenida en la Etapa (ii) en una cápsula.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende (i') disolver de un 4 a un 40 % en peso de un taxano, de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo y de un 10 a un 30 % en peso de éster de ácido graso de polioxil glicerilo en un disolvente orgánico, (ii') retirar el disolvente orgánico de la disolución obtenida en la Etapa (i') y (iii') opcionalmente, rellenar la disolución obtenida en la Etapa (ii') en una cápsula.

35 En los procesos de la presente invención, dicho monooleoil glicerol, taxano, triglicérido de cadena media, tensioactivo y éster de ácido graso de polioxil glicerilo son como se describe con anterioridad.

40 En los procesos de la presente invención, el disolvente orgánico puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de alquilo halogenado, un alcohol y una cetona. El compuesto de alquilo halogenado puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub> halogenados, preferentemente cloruro de metileno o cloroformo, más preferentemente cloruro de metileno. El alcohol puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes inferior C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>, preferentemente metanol, etanol o alcohol isopropílico, más preferentemente etanol. La cetona puede ser acetona.

50 El disolvente orgánico se puede usar en una cantidad capaz de disolver el taxano y el triglicérido de cadena media, preferentemente en la cantidad de 0,4 veces a 20 veces, basado en el volumen del triglicérido de cadena media, más preferentemente en el mismo volumen que el volumen del triglicérido de cadena media, aunque no se limita a lo mismo. Dichas cantidades del disolvente orgánico, que posibilitan la disolución del taxano tal como paclitaxel y docetaxel de manera suficiente, pueden reducir el residuo originado a partir del uso de cantidades excesivas del disolvente y el esfuerzo innecesario para retirar el disolvente orgánico. En los procesos de la presente invención, la etapa de retirada del disolvente orgánico se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos de secado convencionales, por ejemplo, por medio de secado a presión reducida a 15 a 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente. Llevando a cabo las etapas de disolución con un disolvente orgánico y retirando el disolvente orgánico como se ha descrito anteriormente, es posible mezclar de manera homogénea los respectivos componentes en la composición resultante.

60 La presente invención se describe con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales. Estos ejemplos y ejemplos experimentales son con fines ilustrativos únicamente y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

#### **Ejemplo 1. Cápsulas blandas que contienen docetaxel**

65 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral se preparó de acuerdo con los componentes y cantidades mostradas en la Tabla 1. Se disolvieron por completo docetaxel y LABRASOL™

(Gattefosse) en etanol (aproximadamente 14 veces del volumen de tricaprilina). Se secó la disolución resultante a presión reducida a 40 °C para retirar el etanol. A la mezcla resultante, se añadieron tricaprilina (Captex™ 8000, ABITEC), monooleoil glicerol (Rylo MG 19™, Danisco) y Tween™ 80. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C para obtener la disolución oleosa transparente. Se rellenó la disolución oleosa transparente resultante en una cápsula blanda. El aspecto de la disolución oleosa transparente se muestra en la Figura 1 (izquierda, A).

Tabla 1

	L/I	Componente	Cantidad / 1 cápsula	Relación (% en peso)
1	Taxano	Docetaxel	50 mg	4,84
2	Triglicérido de cadena media	Tricaprilina	0,14 ml	12,77
3	Monooleoil glicerol	Rylo MG 10™	0,56 ml	50,65
4	Tensioactivo	Tween™ 80	0,16 ml	17,42
5	Éster de ácido graso de polioxil glicerilo	LABRASOL™	0,14 ml	14,32
	Total			100,00

**Ejemplo 2**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando triacetina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 3**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tripropionina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 4**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tributirina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 5**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando trivalerina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 6**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tricaproína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 7**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando triheptanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 8**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando trinonanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 9**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tricaprina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 10**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando triundecanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 11**

La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando trilaurina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 12**

5 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tritridecanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 13**

10 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando trimiristina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 14**

15 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tripentadecanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 15**

20 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando tripalmitina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 16**

25 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando triheptadecanoato de glicerilo (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 17**

30 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando trioleína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 18**

35 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando cloruro de metileno en lugar de etanol anhídrido.

**Ejemplo 19**

40 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando Gelucire™ 44/14 (Gettafosse) en lugar de LABRASOL™.

**Ejemplo 20**

45 La composición farmacéutica que contiene docetaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1, usando Gelucire™ 50/13 (Gettafosse) en lugar de LABRASOL™.

**Ejemplo 21. Cápsulas blandas que contienen paclitaxel**

50 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral se preparó de acuerdo con los componentes y cantidades mostradas en la Tabla 2. Se disolvieron por completo paclitaxel y LABRASOL™ (Gattefosse) en cloruro de metileno (aproximadamente 14 veces del volumen de tricaprilina). Se secó la disolución resultante a presión reducida a 40 °C para retirar el cloruro de metileno. A la mezcla resultante, se añadieron tricaprilina (Captex™ 8000, ABITEC), monooleoil glicerol (Rylo MG 19™, Danisco) y Tween™ 80. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C para obtener la disolución oleosa transparente. Se rellenó la disolución oleosa transparente resultante en una cápsula blanda. El aspecto de la disolución oleosa transparente se muestra en la Figura 2 (izquierda, A).

Tabla 2

	L/I	Componente	Cantidad / 1 cápsula	Relación (% en peso)
1	Taxano	Paclitaxel	50 mg	4,84
2	Triglicérido de cadena media	Captex™ 8000	0,14 ml	12,77
3	Monooleoil glicerol	Rylo MG 10™	0,56 ml	50,65
4	Tensioactivo	Tween™ 80	0,16 ml	17,42
5	Éster de ácido graso de polioxil glicerilo	LABRASOL™	0,14 ml	14,32
	Total			100,00

**Ejemplo 22**

- 5 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando etanol anhidro en lugar de cloruro de metileno.

**Ejemplo 23**

- 10 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando triacetina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 24**

- 15 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tripropionina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 25**

- 20 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tributirina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 26**

- 25 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando trivalerina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 27**

- 30 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tricaproína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 28**

- 35 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando triheptanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 29**

- 40 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando trinonanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 30**

- 45 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tricaprina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 31**

- 50 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando triundecanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 32**

- 55 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando trilaurina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 33**

5 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tritridecanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 34**

10 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando trimiristina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 35**

15 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tripentadecanoína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 36**

20 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando tripalmitina (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 37**

25 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando triheptadecanoato de glicerilo (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 38**

30 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando trioleína (Sigma) en lugar de tricaprilina.

**Ejemplo 39**

35 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando Gelucire™ 44/14 (Gettafosse) en lugar de LABRASOL™.

**Ejemplo 40**

40 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral en la cápsula blanda se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21, usando Gelucire™ 50/13 (Gettafosse) en lugar de LABRASOL™.

**Ejemplo 41. Cápsulas blandas que contienen paclitaxel**

50 La composición farmacéutica que contiene paclitaxel para administración oral se preparó de acuerdo con los componentes y cantidades mostradas en la Tabla 3. Se disolvieron por completo paclitaxel y LABRASOL™ (Gattefosse) en cloruro de metileno (aproximadamente 14 veces del volumen de tricaprilina). Se secó la disolución resultante a presión reducida a 40 °C para retirar el cloruro de metileno. A la mezcla resultante, se añadieron tricaprilina (Captex™ 8000, ABITEC), monooleoil glicerol (Rylo MG 19™, Danisco) y Tween™ 80. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C para obtener la disolución oleosa transparente. Se rellenó la disolución oleosa transparente resultante en una cápsula blanda.

Tabla 3

	L/I	Componente	Cantidad / 1 cápsula	Relación (% en peso)
1	Taxano	Paclitaxel	250 mg	20,55
2	Triglicérido de cadena media	Captex™ 8000	0,14 ml	10,11
3	Monooleoil glicerol	Rylo MG 10™	0,56 ml	43,72
4	Tensioactivo	Tween™ 80	0,16 ml	14,05
5	Éster de ácido graso de polioxil glicerilo	LABRASOL™	0,14 ml	11,57
	Total			100,00

**Ejemplo comparativo 1**

La composición que contiene docetaxel se preparó de acuerdo con los componentes y cantidades mostradas en la Tabla 4. Se disolvieron por completo docetaxel y tricaprilina (Captex™ 8000, ABITEC) en etanol (aproximadamente 14 veces del volumen de tricaprilina). Se secó la disolución resultante a presión reducida a 40 °C para retirar el etanol. A la mezcla resultante, se añadieron monooleoil glicerol (Rylo MG 19™, Danisco) y Tween™ 80. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C para obtener la disolución oleosa. La disolución oleosa resultante fue una dispersión opaca que tiene precipitados blancos. El aspecto se muestra en la Figura 1 (derecha, B).

Tabla 4

	L/I	Componente	Cantidad / 1 cápsula	Relación (% en peso)
1	Taxano	Docetaxel	30 mg	3,01
2	Triglicérido de cadena media	Tricaprilina	0,28 ml	26,30
3	Monooleoil glicerol	Rylo MG 10™	0,56 ml	52,49
4	Tensioactivo	Tween™ 80	0,16 ml	18,20
	Total			100,00

**Ejemplo comparativo 2**

La composición que contiene paclitaxel se preparó de acuerdo con los componentes y cantidades mostradas en la Tabla 5. Se disolvieron por completo paclitaxel y tricaprilina (Captex™ 8000, ABITEC) en cloruro de metileno (aproximadamente 14 veces del volumen de tricaprilina). Se secó la disolución resultante a presión reducida a 40 °C para retirar el cloruro de metileno. A la mezcla resultante, se añadieron monooleoil glicerol (Rylo MG 19™, Danisco) y Tween™ 80. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C para obtener la disolución oleosa. La disolución oleosa resultante fue una dispersión opaca que tiene precipitados blancos. El aspecto se muestra en la Figura 2 (derecha, B).

Tabla 5

	L/I	Componente	Cantidad / 1 cápsula	Relación (% en peso)
1	Taxano	Paclitaxel	30 mg	3,01
2	Triglicérido de cadena media	Tricaprilina	0,28 ml	26,30
3	Monooleoil glicerol	Rylo MG 10™	0,56 ml	52,49
4	Tensioactivo	Tween™ 80	0,16 ml	18,20
	Total			100,00

**Ejemplo experimental 1. Evaluación de estabilidad de cápsulas de gelatina**

Se colocaron las cápsulas blandas preparadas en el Ejemplo 1 y Ejemplo 21 en una botella de HDPE, que posteriormente se almacenaron en las condiciones de 25 °C y 60 % (HR) durante 6 meses para evaluar la estabilidad de las cápsulas de gelatina. Se evaluó la estabilidad de las cápsulas de gelatina a través de la observación de los aspectos y fuga de las mismas. Los resultados se indicaron en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

		Ejemplo 1	Ejemplo 21
1 mes	Fuga	Sin fuga	Sin fuga
	Aspecto	Sin cambio de aspecto	Sin cambio de aspecto
3 meses	Fuga	Sin fuga	Sin fuga
	Aspecto	Sin cambio de aspecto	Sin cambio de aspecto
6 meses	Fuga	Sin fuga	Sin fuga
	Aspecto	Sin cambio de aspecto	Sin cambio de aspecto

A partir de los resultados de la Tabla 6, se puede apreciar que las cápsulas blandas de acuerdo con la presente invención tienen excelente estabilidad.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende
  - 5 (a) de un 4 a un 40 % en peso de un taxano,
  - (b) de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media,
  - (c) de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol,
  - (d) de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo, y
  - 10 (e) de un 10 a un 30 % en peso de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo.
2. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el éster de ácido graso de polioxil glicerilo es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo, glicérido de lauroil polioxilo y glicérido de estearoil polioxilo.
- 15 3. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 2, donde el éster de ácido graso de polioxil glicerilo es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo-32, glicérido de lauroil polioxilo-32 y glicérido de estearoil polioxilo-32.
- 20 4. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde el taxano es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, 7-epipaclitaxel, t-acetilpaclitaxel, 10-desacetilpaclitaxel, 10-desacetil-7-epipaclitaxel, 7-xilosilpaclitaxel, 10-desacetil-7-glutarilpaclitaxel, 7-N,N-dimetilglicilpaclitaxel y 7-L-alanilpaclitaxel.
- 25 5. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde el triglicérido de cadena media es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en triacetina, tripropionina, tributirina, trivalerina, tricaproina, tricaprilina, tricaprina, triheptanoína, trinonanoína, triundecanoína, trilaurina, tritridecanoína, trimiristina, tripentadecanoína, tripalmitina, triheptadecanoato de glicerilo y trioleína.
- 30 6. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde el tensioactivo es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, éster de sorbitano, polioxietileno sorbitano y poli(éter de oxietileno).
- 35 7. La composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de un 4 a un 25 % en peso del taxano, de un 10 a un 20 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 40 a un 60 % en peso de monooleoil glicerol, de un 10 a un 25 % en peso de un tensioactivo, y de un 10 a un 20 % en peso de un éster de ácido graso de polioxil glicerilo.
- 40 8. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende
  - (i) disolver de un 4 a un 40 % en peso de un taxano y de un 10 a un 30 % en peso de éster de ácido graso de polioxil glicerilo en un disolvente orgánico,
  - (ii) retirar el disolvente orgánico de la disolución obtenida en la Etapa (i), seguido de mezcla de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, y de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo para formar una disolución, y
  - 45 (iii) opcionalmente, rellenar la disolución obtenida en la Etapa (ii) en una cápsula.
9. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica para administración oral, que comprende
  - 50 (i') disolver de un 4 a un 40 % en peso de un taxano, de un 10 a un 30 % en peso de un triglicérido de cadena media, de un 30 a un 70 % en peso de monooleoil glicerol, de un 5 a un 30 % en peso de un tensioactivo y de un 10 a un 30 % en peso de éster de ácido graso de polioxil glicerilo en un disolvente orgánico,
  - (ii') retirar el disolvente orgánico de la disolución obtenida en la Etapa (i'), y
  - (iii') opcionalmente, rellenar la disolución obtenida en la Etapa (ii') en una cápsula.
- 55 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde el éster de ácido graso de polioxil glicerilo es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo, glicérido de lauroil polioxilo y glicérido de estearoil polioxilo.
- 60 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el éster de ácido graso de polioxil glicerilo es uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en glicérido de caprilcaproil polioxilo-32, glicérido de lauroil polioxilo-32 y glicérido de estearoil polioxilo-32.
- 65 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde el disolvente orgánico puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de alquilo halogenado, un alcohol y una cetona.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el disolvente orgánico es uno o más seleccionado entre el

grupo que consiste en cloruro de metileno y etanol.

**FIG. 1**

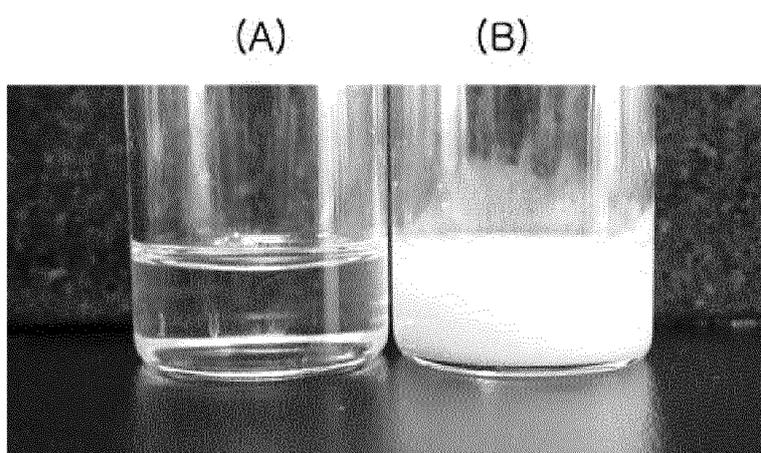


FIG. 2

