

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 031**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2017 PCT/CN2017/072156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017 WO17129088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2017 E 17743703 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3378479**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinolina o una sal del mismo**

30 Prioridad:
27.01.2016 CN 201610057228

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2021

73 Titular/es:
**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (100.0%)
No. 7 Kunlunshan Road Economic and
Technological Development Zone Lianyungang
Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:
**LU, YUN;
ZHANG, XINHUA y
WANG, CHENYANG**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 811 031 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

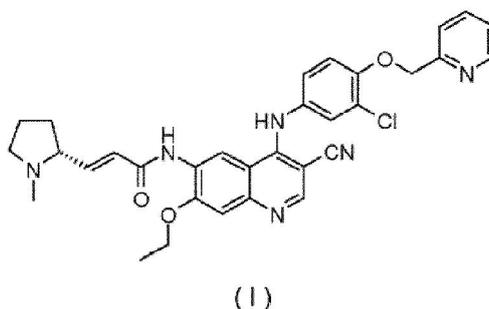
Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinolina o una sal del mismo

Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de las formulaciones farmacéuticas, y se refiere específicamente a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo con nombre químico (R,E)-N-4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Durante el proceso de preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, la granulación en húmedo se lleva a cabo mediante el uso de un agente humectante que comprende al menos un solvente orgánico. La composición farmacéutica preparada mediante el procedimiento de la presente invención tiene una distribución uniforme del tamaño de partícula durante el proceso de preparación, y una propiedad de disolución rápida y uniforme.

Antecedentes de la invención

El documento CN102471312B divulga un compuesto de molécula pequeña de (R,E)-N-4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida que tiene una estructura mostrada en la fórmula I.



Es conocido como un inhibidor del receptor de tirosina quinasa de molécula pequeña que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor epidérmico humano 2 (ERBB2). Puede unirse covalentemente al sitio de unión al ATP del dominio quinasa de EGFR y ERBB2 en las células, prevenir la formación de dímeros homogéneos y heterogéneos de EGFR y ERBB2 en las células tumorales, inhibir su propia fosforilación, y bloquear la activación de la vía de señalización corriente abajo, inhibiendo de esta manera el crecimiento de células tumorales. Puede usarse clínicamente para el tratamiento de varios tumores tales como el cáncer gástrico, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, etc.

Los documentos EP2684877A2 y CN102933574B divulgan una forma de sal de maleato del compuesto de fórmula I que tiene más ventajas en términos de solubilidad, biodisponibilidad y farmacocinética en comparación con otras sales y el propio compuesto de fórmula I.

El documento CN103974949B divulga la forma cristalina I de la sal de dimaleato del compuesto de fórmula I. Esta forma cristalina tiene buena estabilidad cristalina y estabilidad química, y puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor tirosina quinasa de EGFR o el receptor tirosina quinasa de HER-2.

El documento CN101824029A divulga un inhibidor irreversible de tirosina quinasa, la composición del medicamento del mismo y la aplicación del mismo en la preparación del medicamento para tratar o prevenir trastornos en la proliferación celular.

Sin embargo, cuando (R,E)-N-4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara en una composición farmacéutica sólida, una alta viscosidad se formará localmente una vez que el ingrediente activo se disuelva en agua. Esto no es propicio para la preparación de la formulación farmacéutica, y también causa la disminución de la velocidad de disolución del fármaco y la velocidad de disolución no uniforme de la formulación farmacéutica en diferentes individuos.

Resumen de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de disolución rápida y uniforme. El proceso para preparar la composición farmacéutica es simple y es más adecuado para la producción a gran escala.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende las etapas de: mezclar el ingrediente activo (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un agente humectante, y granular.

10 La sal farmacológicamente aceptable puede ser sal de clorhidrato, sal de maleato, sal de bromhidrato, sal de p-toluenosulfonato, sal de metanosulfonato, sal de sulfato o sal de etanosulfonato, preferentemente sal de maleato, y con mayor preferencia sal de dimaleato. El ingrediente activo puede estar presente en una cantidad del 5-70 %, preferentemente del 10-50 %, y con mayor preferencia del 20-40 % en peso, con relación al peso total de la composición.

15 En el procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, durante el proceso de granulación, el agente humectante puede eliminarse finalmente mediante un proceso de secado. El agente humectante comprende al menos un solvente orgánico, y puede comprender además agua, en el que el solvente orgánico puede ser un solvente orgánico con baja toxicidad, preferentemente etanol y acetona etc, y con mayor preferencia etanol. El solvente orgánico puede estar presente en una cantidad del 20-100 %, preferentemente del 50-95 %, y con mayor preferencia del 50-80 % en peso, con relación al peso total del agente humectante.

20 El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además secar los gránulos resultantes, y después comprimirlos en tabletas o llenarlos en cápsulas para obtener formulaciones orales sólidas que son convenientes para la administración clínica.

25 En el procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una carga, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante y similares.

30 La carga puede ser uno o más de celulosa microcristalina, hidrógenofosfato de calcio, manitol, almidón pregelatinizado y lactosa, etc. La carga está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80 % en peso, con relación al peso total de la composición.

35 El aglutinante puede ser uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona y metilcelulosa, etc. El aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-15 % en peso, con relación al peso total de la composición.

40 El desintegrante puede ser uno o más de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y polivinilpirrolidona reticulada, y preferentemente polivinilpirrolidona reticulada. El desintegrante está presente en una cantidad del 2-20 %, preferentemente del 4-15 %, y con mayor preferencia del 6-10 % en peso, con relación al peso total de la composición.

45 El lubricante puede ser uno o más de talco, estearato de magnesio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y dióxido de silicio coloidal, etc. El lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-5 % en peso, con relación al peso total de la composición.

50 En el procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, uno o más excipientes (por ejemplo la carga, el desintegrante, y el aglutinante) pueden mezclarse junto con el agente humectante y el ingrediente activo, seguido de la granulación y el secado; o los gránulos obtenidos mezclando el ingrediente activo con el agente humectante se secan, seguido de la adición de uno o más de los excipientes; o una parte de los excipientes pueden mezclarse junto con el ingrediente activo y el agente humectante, y la otra parte se añade después de la granulación y el secado. Preferentemente, la carga, el desintegrante, el aglutinante, el ingrediente activo y el agente humectante se mezclan juntos seguido de la granulación y el secado, a continuación, se añade el lubricante.

55 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende las etapas de:

60 mezclar el ingrediente activo (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un agente humectante, granular, secar los gránulos resultantes y comprimirlos en tabletas o cargarlos en cápsulas, en el que el agente humectante puede ser un solvente mixto de etanol y agua, el etanol puede estar presente en una cantidad del 50-80 % en peso con relación al peso total del agente humectante, y la composición farmacéutica comprende además:

65 1) 2-20 % en peso de un desintegrante, en el que el desintegrante es polivinilpirrolidona reticulada;

2) 5-80 % en peso de una carga, en la que la carga es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y celulosa microcristalina;

3) 0,5-15 % en peso de un aglutinante, en el que el aglutinante es uno o más seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y

5 4) 0,5-5 % en peso de un lubricante, en el que el lubricante es uno o más seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio y talco.

El porcentaje contenido de cada componente se basa en el peso total de la composición farmacéutica.

10 De acuerdo con el procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la presente invención, en comparación con agua pura, el agente humectante que comprende un solvente orgánico con baja toxicidad tal como etanol, etc. es más ideal en la distribución del tamaño de partícula de los gránulos preparados mediante granulación en húmedo. Después que los gránulos se prepararan en una formulación oral sólida, la disolución del ingrediente activo es más rápida, completa y uniforme, lo que facilita mucho más que el fármaco ejerza su eficacia.

15 La composición farmacéutica obtenida mediante el procedimiento de preparación de la presente invención se disuelve rápidamente y tiene un efecto significativo, y puede usarse para el tratamiento de cánceres tales como cáncer gástrico, cáncer de pulmón o cáncer de mama, etc.

20 **Descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra la distribución del tamaño de partícula de los Ejemplos 1-5 y el Ejemplo Comparativo 1.

La Figura 2 muestra los perfiles de disolución de múltiples muestras de tabletas del Ejemplo Comparativo 1 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

25 La Figura 3 muestra los perfiles de disolución de múltiples muestras de tabletas del Ejemplo 1 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

La Figura 4 muestra los perfiles de disolución de múltiples muestras de tabletas del Ejemplo 2 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

30 La Figura 5 muestra los perfiles de disolución de múltiples muestras de tabletas del Ejemplo 3 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

La Figura 6 muestra los perfiles de disolución de múltiples muestras de tabletas del Ejemplo 4 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

La Figura 7 muestra los perfiles de disolución de múltiples muestras de tabletas del Ejemplo 5 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

35 La Figura 8 muestra los perfiles de disolución de las tabletas de los Ejemplos 6-11 en una solución de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L.

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención se describirá en detalle adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales. Estos ejemplos y ejemplos experimentales son sólo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención.

Ejemplos 1-5, Ejemplo Comparativo 1

45 La sal de maleato de (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida (en lo adelante denominado compuesto A), lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, y polivinilpirrolidona reticulada se mezclaron en una relación mostrada en la Tabla 1. La granulación en húmedo se llevó a cabo mediante el uso de una cantidad apropiada de agua purificada, 20 % en peso de una solución de etanol en agua, 50 % en peso de una solución de etanol en agua, 80 % en peso de una solución de etanol en agua, 93,75 % en peso de una solución de etanol en agua y etanol anhidro respectivamente como un agente humectante. Los gránulos se secaron hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2 %, y después se llevó a cabo la molienda en seco. Se añadió una cantidad recetada de estearato de magnesio, y la mezcla se mezcló con un mezclador giratorio. Se separaron 100 g de los gránulos de la mezcla total resultante para el tamizaje, y el resto de los gránulos se comprimieron y recubrieron para preparar tabletas.

Tabla 1

Componentes	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Compuesto A	31,1	31,1	31,1	31,1	31,1	31,1
Lactosa	40,6	40,6	36,6	32,6	32,6	29,6
Celulosa microcristalina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

(continuación)

Componentes	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Polivinilpirrolidona reticulada	8	8	8	8	8	8
Polivinilpirrolidona	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100	100	100	100	100	100
Agente humectante	Agua purificada	20 % en peso de etanol	50 % en peso de etanol	80 % en peso de etanol	93,75 % en peso de etanol	Etanol anhidro
Unidad: % en peso						

Ejemplo Experimental 1: Prueba de tamizaje

Se agitaron y tamizaron 100 g de los gránulos separados obtenidos en los Ejemplos 1-5 y el Ejemplo Comparativo 1 mediante el uso de filtros de 50 mesh y 100 mesh. Se usó agua purificada como un agente humectante en el Ejemplo Comparativo 1, hay muchas partículas grandes y polvo fino en los gránulos resultantes, y la distribución del tamaño de partícula es inapropiada. Se usaron agentes humectantes que comprenden etanol en los Ejemplos 1-5, hay partículas menos grandes y polvo fino en los gránulos resultantes, y la distribución del tamaño de partícula es más uniforme.

Los resultados del tamizaje se muestran en la Figura 1.

Ejemplo Experimental 2: Prueba de disolución

Las velocidades de disolución de las tabletas de los Ejemplos 1-5 y el Ejemplo Comparativo 1 se determinaron de acuerdo con el segundo procedimiento (procedimiento de paleta) de la prueba de velocidad de disolución divulgada en el apéndice del volumen II de la Farmacopea China (edición del 2010). La prueba de disolución se llevó a cabo mediante el uso de 900 ml de solución de ácido clorhídrico a 0,1 mol/L como un medio de disolución a 37±0,5 °C y a la velocidad de paleta de 50 rpm. Los resultados muestran que cuando se usaron 20 % en peso de solución acuosa de etanol, 50 % en peso de solución acuosa de etanol, 80 % en peso de solución acuosa de etanol, 93,75 % en peso de solución acuosa de etanol y etanol anhidro respectivamente como un agente humectante en los Ejemplos 1-5, los gránulos resultantes tuvieron una distribución del tamaño de partícula apropiada, y la disolución del compuesto A es rápida y completa. Cuando se usó agua purificada como un agente humectante en el Ejemplo Comparativo 1, en las tabletas resultantes, la uniformidad de disolución del compuesto A es pobre. Los agentes humectantes que comprenden etanol se usaron como agentes humectantes en los Ejemplos 1-5, en las tabletas resultantes, la uniformidad de disolución del compuesto A es buena.

Los perfiles de disolución se muestran en las Figuras 2-7, y los R1-R6 mostrados en las figuras representan las muestras analizadas de la Tableta 1-Tableta 6.

Ejemplos 6-11

Se mezclaron el compuesto A, lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, y polivinilpirrolidona reticulada en una relación mostrada en la Tabla 2. La granulación en húmedo se llevó a cabo mediante el uso de una cantidad apropiada de 93,75 % en peso de solución acuosa de etanol como un agente humectante. Los gránulos se secaron hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2 %, y después se llevó a cabo la molienda en seco. Se añadió una cantidad recetada de estearato de magnesio, y la mezcla se mezcló con un mezclador giratorio. Los gránulos mixtos totales resultantes se comprimieron y recubrieron para preparar tabletas.

Tabla 2

Componentes	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Compuesto A	31,1	31,1	31,1	31,1	15,5	46,6
Lactosa	42,6	36,6	29,6	24,6	52,2	21,1
Celulosa microcristalina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

(continuación)

Componentes	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
5 Polivinilpirrolidona reticulada	2	8	15	20	8	8
Polivinilpirrolidona	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
10 Total	100	100	100	100	100	100
Unidad: % en peso						

15 Ejemplo Experimental 3: Prueba de disolución

Las velocidades de disolución de las tabletas de los Ejemplos 6-11 se determinaron de acuerdo con el segundo procedimiento (procedimiento de paleta) de la prueba de velocidad de disolución divulgada en el apéndice del volumen II de la Farmacopea China (edición del 2010). La prueba de disolución se llevó a cabo mediante el uso de 20 900 ml de solución de ácido clorhídrico a 0,1 mol/L como un medio de disolución a $37\pm 0,5$ °C y a la velocidad de paleta de 50 rpm. Los resultados muestran que en las tabletas de los Ejemplos 6-9 que comprenden desintegrantes en diferentes relaciones y en las tabletas de los Ejemplos 10 y 11 que comprenden el compuesto A en diferentes relaciones, la disolución del compuesto A es rápida y completa.

25 Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 8.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende las etapas de mezclar el ingrediente activo (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un agente humectante, y granular, en el que el agente humectante comprende al menos un solvente orgánico.
2. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende además las etapas de secar los gránulos resultantes y después comprimirlos en tabletas o cargarlos en cápsulas.
3. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente humectante comprende además agua.
4. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente humectante es al menos un solvente orgánico, o un solvente mixto de un solvente orgánico y agua.
5. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que el solvente orgánico es etanol o acetona, preferentemente etanol.
6. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que el solvente orgánico está presente en una cantidad del 20-100 % en peso, preferentemente del 50-95 % en peso, y con mayor preferencia del 50-80 % en peso, con relación al peso total del agente humectante.
7. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad del 5 %-70 %, preferentemente del 10 %-50 %, y con mayor preferencia del 20-40 % en peso, con relación al peso total de la composición.
8. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacológicamente aceptable es la sal de maleato, y preferentemente la sal de dimaleato.
9. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la composición farmacéutica comprende una carga, en la que la carga es preferentemente uno o más de celulosa microcristalina, hidrógenofosfato de calcio, manitol, almidón pregelatinizado y lactosa, y la carga está presente preferentemente en una cantidad del 5-80 % en peso, con relación al peso total de la composición.
10. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la composición farmacéutica comprende un aglutinante, en el que el aglutinante es preferentemente uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona y metilcelulosa, y el aglutinante está presente preferentemente en una cantidad del 0,5-15 % en peso, con relación al peso total de la composición.
11. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la composición farmacéutica comprende un desintegrante, en el que el desintegrante puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y polivinilpirrolidona reticulada, y el desintegrante está presente preferentemente en una cantidad del 2-20 %, preferentemente del 4-15 %, y con mayor preferencia del 6-10 % en peso, con relación al peso total de la composición.
12. El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la composición farmacéutica comprende un lubricante, en el que el lubricante es preferentemente uno o más de talco, estearato de magnesio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y dióxido de silicio coloidal, y el lubricante está presente preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5-5 % en peso, con relación al peso total de la composición.
13. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende las etapas de: mezclar el ingrediente activo (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-propenoamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un agente humectante, granular, secar los gránulos resultantes y comprimirlos en tabletas o cargarlos en cápsulas, en el que el agente humectante es un solvente mixto de etanol y agua, el etanol está presente en una cantidad del 50-80 % en peso con relación al peso total del agente humectante, y la composición farmacéutica comprende además:
- 1) 2-20 % en peso de un desintegrante, en el que el desintegrante es polivinilpirrolidona reticulada;
 - 2) 5-80 % en peso de una carga, en la que la carga es una o más seleccionada del grupo que consiste en lactosa y celulosa microcristalina;

3) 0,5-15 % en peso de un aglutinante, en el que el aglutinante es uno o más seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; y

4) 0,5-5 % en peso de un lubricante, en el que el lubricante es uno o más seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio y talco.

5 14. Una composición farmacéutica preparada mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

10 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente cáncer gástrico, cáncer de pulmón o cáncer de mama.

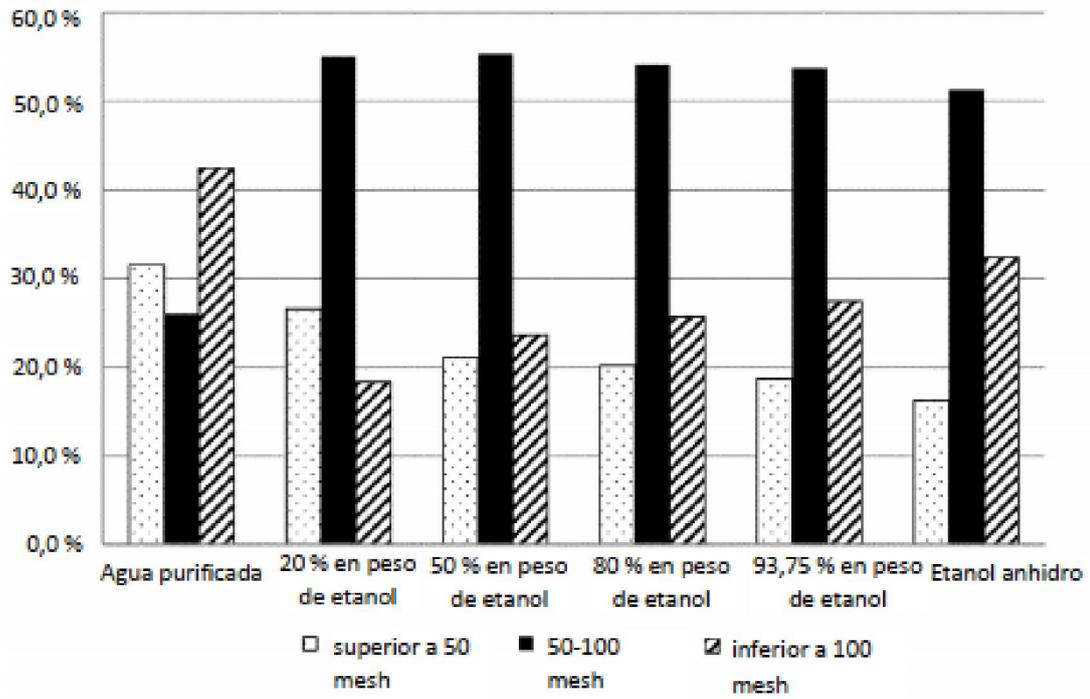


Figura 1

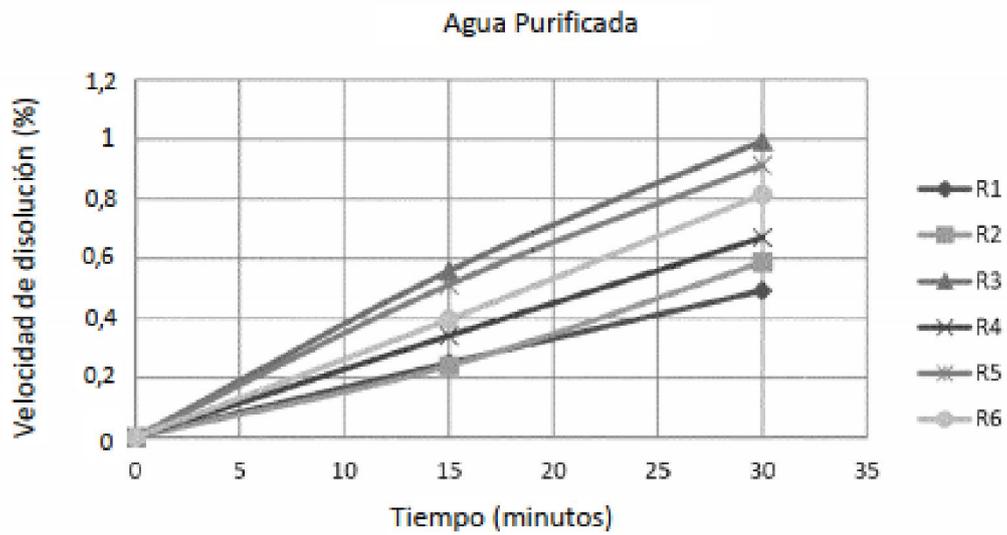


Figura 2

20 % en peso de etanol

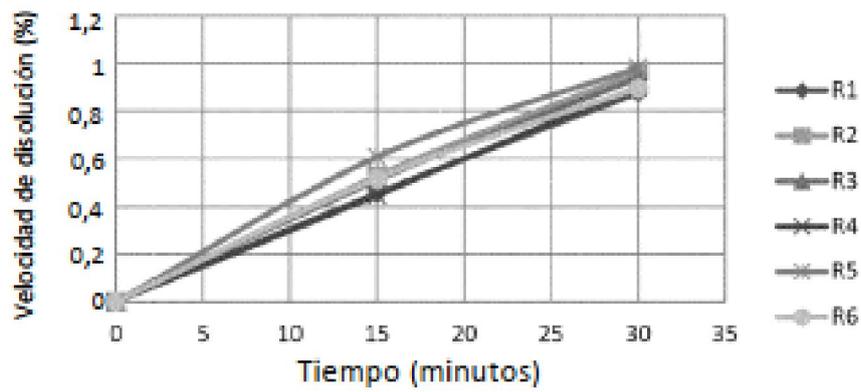


Figura 3

50 % en peso de etanol

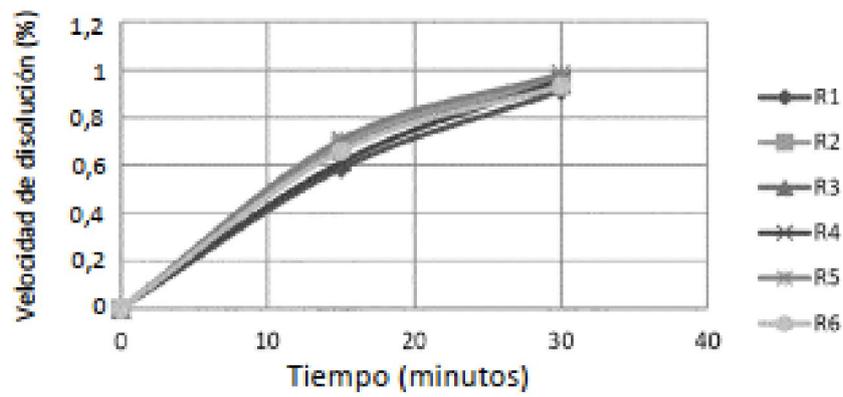


Figura 4

80 % en peso de etanol

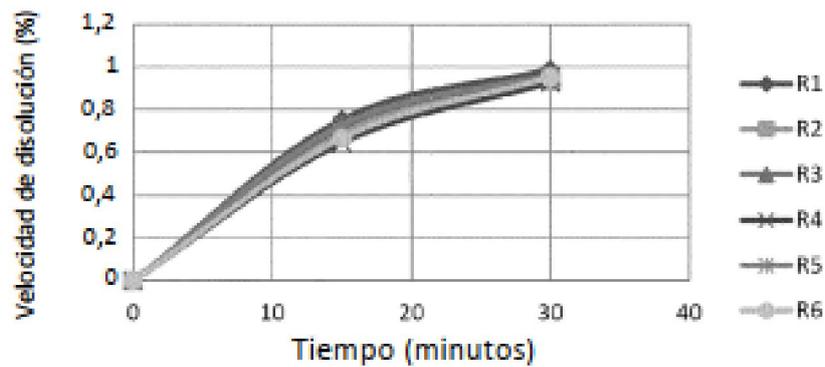


Figura 5

93,75 % en peso de etanol

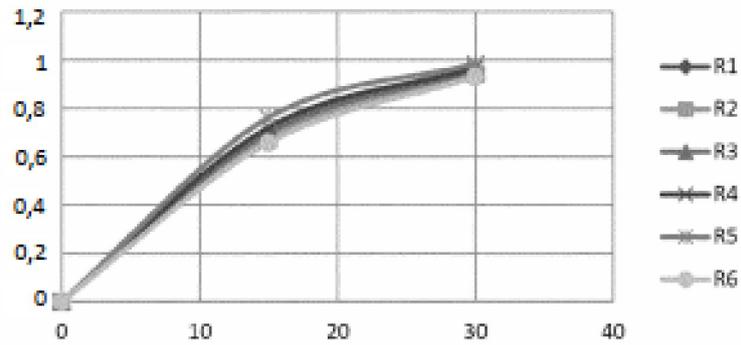


Figura 6

Etanol anhidro

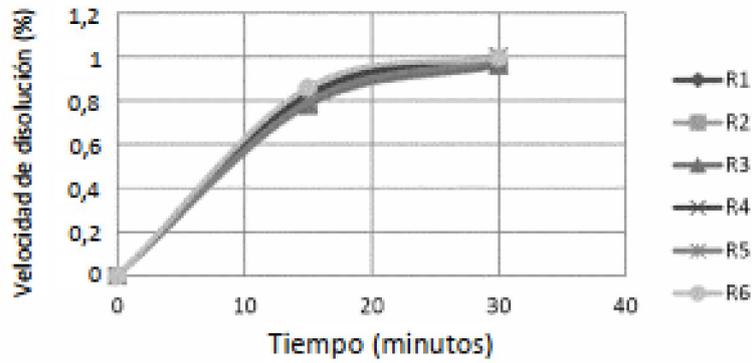


Figura 7

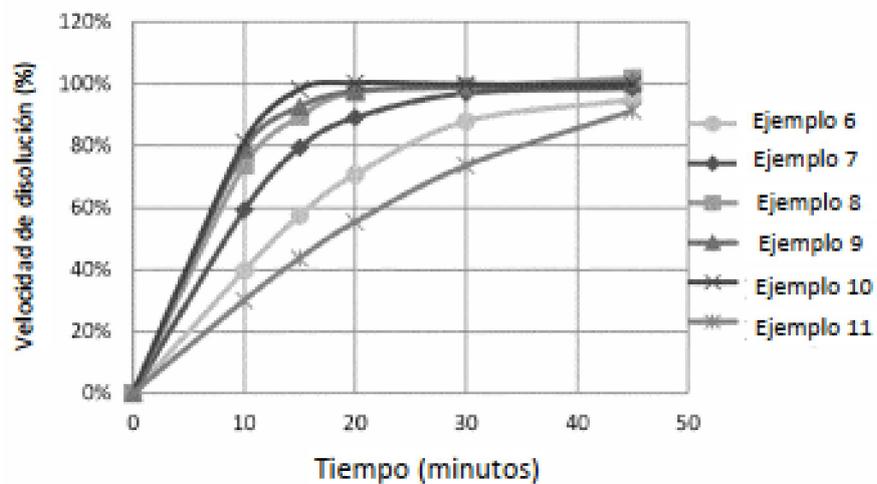


Figura 8