



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 734**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/24** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61K 47/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05018663 .4**

96 Fecha de presentación : **20.01.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **1679064**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de rapamicina.**

30

Prioridad: **19.01.1996 GB 9601120**

73

Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.10.2011**

72

Inventor/es: **Tiemessen, Harry**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.10.2011**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 365 734 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

Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de rapamicina

5 Esta invención se relaciona con una composición farmacéutica que tiene un ingrediente activo como ascomicina.

Las ascomicinas, de las cuales las mejores conocidas son la FK-506 y la ascomicina, comprenden una clase de macrólidas de lactama, muchos de los cuales tienen una potente actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. La FK506 es una macrólida de lactama inmunosupresora que es producida por el *Streptomyces tsukubaensis* No 9993. La estructura de FK506 se da en el apéndice del Merck Index 11th ed. (1989), como ítem A5. La ascomicina se describe, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos 3,244, 592. Se han sintetizado muchos derivados de ascomicina y FK-506, incluyendo derivados halogenados tales como 33-epi-cloro-33-desoxi-ascomicina descrita en EP 427 680. La ascomicina, FK-506 y sus análogos y derivados estructuralmente similares se denominan colectivamente "ascomicinas".

15 Ejemplos de compuestos de la clase de la ascomicina o de FK 506 son los que se mencionan más arriba. Incluyen por ejemplo FK 506, ascomicina y otros compuestos de origen natural. También incluyen análogos sintéticos.

20 Un compuesto preferido de la clase FK 506 para uso como ingrediente activo en la presente invención se divulga en EP 427 680, por ejemplo, ejemplos 66a también conocido como 33-epi-cloro-33-desoxi-ascomicina. Otros compuestos preferidos se divulgan en EP 465 426 y en EP 569 337, por ejemplo, el compuesto divulgado bajo el ejemplo 6d y el ejemplo 71 en EP 569 337. Otros compuestos preferidos incluyen derivados de tetrahidropirano tal como los divulgados en EP 626 385, por ejemplo, el compuesto divulgado bajo el ejemplo 8 en EP 626 385.

25 En otro aspecto esta invención proporciona un proceso para preparar una composición en emulsión que comprende una ascomicina como agente activo, proceso que comprende la etapa de mezclar a una emulsión grasa de placebo un concentrado que comprende

30 a) el agente activo,  
b) un estabilizante seleccionado de un fosfolípido, un glicolípido, un esfingolípido, un diacilfosfatidilglicerol, un fosfatidilglicerol de huevo, un fosfatidilglicerol de soja, un diacilfosfatidilglicerol, o una sal de los mismos; o un ácido graso saturado, mono o di insaturado (C<sub>12-24</sub>), o una sal de los mismos, y  
c) un solvente orgánico,

35 donde la proporción en peso del agente activo al estabilizante está entre 400:1 y 0.5:1.

La mezcla puede llevarse a cabo convenientemente por inyección del concentrado en la emulsión grasa del placebo. Esta composición proporciona una biodisponibilidad sorprendentemente alta y por lo tanto la dosificación del ingrediente activo, requerida para ser administrada.

40 El tamaño medio de la gotita de grasa está entre aproximadamente 250nm a 500 nm. El material sólido que tiene una dimensión de por ejemplo un diámetro > 200 nm, por ejemplo, un compuesto fármaco no disuelto (agente activo) se recolecta y retiene por los poros del filtro. Las gotitas de grasa son flexibles sin embargo, pasan a través de los poros del filtro. El diámetro medio de las gotitas en las composiciones en emulsión grasa de esta invención es sustancialmente similar al diámetro de las gotitas en la emulsión del placebo. Un filtro "Nucleopore" es un ejemplo de un filtro comercialmente disponible de alta calidad.

45 El término "emulsión grasa de placebo" se entiende con el significado de una emulsión grasa sin agente activo. Las emulsiones grasas de placebo pueden prepararse por métodos conocidos y son disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo las marcas comerciales Intralipid o Lipofundin.

50 Una "emulsión farmacéutica" se entiende aquí como una composición en la cual los componentes o ingredientes individuales son por sí mismo farmacéuticamente aceptable y, cuando se prevé una forma particular de administración, son adecuados o aceptables para esa forma de administración.

55 La emulsión contiene 1-30, preferiblemente 8 a 20, particularmente 10 a 20 y especialmente 10 a 16 por ciento en peso de grasa. Las gotitas de grasa tienen preferiblemente un diámetro de hasta 300 nanómetros (=0.3 micrómetros).

60 La grasa usada en la emulsión grasa de placebo es preferiblemente un acilglicerol o un acilglicerol que tiene un grupo (C<sub>8-22</sub>)-1-alkiléter o -1- $\alpha$ ,  $\beta$  alqueniléter en posición 1 de la parte del glicerol (véase Albert. L. Lehninger, Biochemie, Edition Chemie, Weinheim, New York 1979 página 230). La cantidad de grasa usada en la emulsión es preferiblemente 1-30, particularmente 8-20% en peso. Preferiblemente el acilglicerol es sin un grupo éter y si es así,

especialmente un di y/o tri acilglicerol que tiene cadenas de ácidos grasos ( $C_{8-22}$ ), particularmente en una mezcla de di y/o tri acilglicerol que tienen una fracción ( $C_{8-12}$ ) ( $C_{18-22}$ ) de cadenas de ácidos grasos.

5 De las cadenas de ácidos grasos preferiblemente 40-60, más preferiblemente 45-55% en peso es insaturado. Una grasa particularmente adecuada es aceite de soja. Las emulsiones grasas de fabricación rápida, adecuadas como componentes para la emulsión grasa de la invención incluyen productos disponibles comercialmente tales como Lipofundin 10% MCT, o Intralipid de Kabi, o Abbolipid.

10 El Lipofundin MCT contiene como fase oleosa una mezcla 1:1 de triglicéridos de cadena larga (LCT) y triglicéridos de cadena media (MCT, Migliol 810 u 812, preponderantemente consistentes de triglicéridos caprílicos/cápricos). Esta mezcla lleva a un consumo más rápido de las gotitas de grasa en la corriente sanguínea, evitando por lo tanto una incapacidad del sistema inmune de la función del hígado. La vida media del LCT/MCT en la sangre está entre 10 y 30 minutos. La eliminación rápida del vehículo lípido evita la acumulación en la sangre y por lo tanto se espera que no tenga influencia o la tenga mínima en la cinética de eliminación del compuesto fármaco durante una infusión prolongada. La mezcla MCT/LCT puede tener mejores propiedades de solubilización que LCT sola.

15 La emulsión grasa de placebo contiene preferiblemente un emulsificante, el cual es particularmente un tensoactivo cargado positiva o negativamente polar que tiene grupos alquilo ( $C_{12-22}$ ) saturados o mono o di insaturados, especialmente un fosfátido cargado eléctricamente, que no es zwitterión, preferiblemente un fosfátido cargado negativamente.

20 El emulsificante está presente preferiblemente en una cantidad de 0.4 a 3% en peso con respecto al peso de la emulsión. Un buen representante de un emulsificante adecuado es lecitina de soja o huevo. Contiene aparte de su componente preponderante fosfatidilcolina con una estructura de zwitterión también otros componentes, cargados negativamente y polares.

Un tensoactivo polar, por ejemplo un poloxamero, también se puede utilizar. Si está presente, se prefiere un agente natural con actividad superficial, por ejemplo una lecitina.

30 La emulsión grasa cargada con el fármaco de esta invención contiene adicionalmente un estabilizante preferiblemente un fosfolípido o uno tal que tenga un grupo ( $C_{12-22}$ )-1-alquiléter o -1- $\alpha$ ,  $\beta$ - alquenil-éter en la posición 1 (véase para tales estructuras especiales: Karlson, Doenecke and Koolman, Kurzes Lehrbuchder Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 1994, página 306, figura 13.2, una plasmanil o plasmeniletanol amina).

35 Un glicolípido (véase también Karlson, página 289, la tabla y página 303), un compuesto con una unidad estructural mono u oligosacárido en vez de una variedad fosfato, especialmente un esfingolípido (página 303, 308), por ejemplo esfingomielina (páginas 308, 309) que también se contempla como estabilizante.

40 Sin embargo se prefiere el uso de un fosfólido, el cual está negativamente cargado, por ejemplo, un diacilfosfatidilglicerol, especialmente uno que tenga una unidad estructural de ácido grasa insaturada ( $C_{12-22}$ ), por ejemplo, palmitoil oleil fosfatidilglicerol (de aquí en adelante POPG), fosfatidilglicerol de huevo, fosfatidilglicerol de soja o diacilfosfatidilglicerol, o una sal de los mismos, por ejemplo, sodio-, potasio-, o amonio-POPG, más preferiblemente NaPOPG.

45 Otro estabilizante preferido es un ácido graso saturado, mono o di insaturado ( $C_{12-24}$ ), especialmente ácido oleico o una sal del mismo, por ejemplo, oleato de sodio, potasio o amonio, más preferiblemente oleato de sodio.

50 El estabilizante utilizado en la presente invención sirve para incrementar la concentración del agente activo en la emulsión grasa lista para su uso, y para incrementar la tasa de formación de la emulsión. Así el agente activo se incorpora de forma estable y rápidamente dentro de las gotitas de grasa de la emulsión grasa de placebo. Después de que se forma la emulsión lista para uso, no hay precipitación del agente activo de tal forma que la emulsión pueda administrarse a un paciente de forma segura. La emulsión lista para uso puede formarse rápidamente, por ejemplo, en menos de o aproximadamente en 1 segundo o en unos pocos segundos.

55 Las presentes solicitantes han encontrado, por lo tanto, que el uso del estabilizante en las composiciones de esta invención proporciona al menos dos veces, por ejemplo tres veces, cuatro veces, cinco veces o más incremento múltiple de solubilización del agente activo en las gotitas de la emulsión grasa de placebo en comparación con una mezcla sencilla del agente activo con la emulsión grasa de placebo.

60 Para las ascomicinas, por lo tanto, puede obtenerse una concentración de agente activo de al menos 3 mmol/litro de emulsión en grasa, por ejemplo 4 mmol/litro, por ejemplo 5 mmol/litro o más y hasta aproximadamente 20 mmol/litro.

Los solicitantes han encontrado que, en ausencia del estabilizante, utilizando por ejemplo una solución etanólica del agente activo, se obtiene una concentración sustancialmente inferior de agente activo en comparación con la

obtenido utilizando el estabilizante. Adicionalmente, hay precipitación del agente activo lo cual es inaceptable cuando se contempla la administración intravenosa.

5 El compuesto fármaco que contiene la emulsión grasa contiene adicionalmente, para una carga más grande de compuesto fármaco, un solvente orgánico, por ejemplo, polietilenglicol, por ejemplo polietilenglicol 300 o 400. También son posibles el etanol y el propileno, por ejemplo, en una mezcla de 1:99 a 99:1 en peso, por ejemplo, 25:75 a 75:25, y preferiblemente una mezcla de aproximadamente 45:55 a 55:45, por ejemplo, una mezcla en peso 50:50 de etanol y propilenglicol, la cual se utiliza mediante lo cual se reconoce la buena eficacia de disolución del etanol y lo indeseable de una concentración de alcohol mayor en la sangre después de la administración de la emulsión.

10 En otro aspecto, esta invención proporciona un concentrado farmacéutico que contiene una ascomicina como compuesto fármaco en un estabilizante en una relación de peso de compuesto fármaco a estabilizador de 400:1 a 0.5:1, por ejemplo 200:1 a 1:1, preferiblemente de 100:1 a 1:1, más preferiblemente de 100:1 a 10:1, por ejemplo 50:1, 40:1, 30:1, 20:1 o 10:1 como un componente para la emulsión grasa de la invención.

15 En otro aspecto, esta invención proporciona el uso de un estabilizante como se describió donde al incrementar la concentración en una emulsión grasa lista para su uso de una ciclosporina, una rapamicina o una ascomicina o un derivado de las mismas como agente activo tal como se describe aquí sobre la concentración obtenible con una emulsión grasa de placebo y/o acelerando la formación de la emulsión lista para uso.

20 En otro aspecto de esta invención proporciona un método para incrementar la concentración en una emulsión grasa lista para uso con ascomicina como agente activo tal como se describe aquí sobre la concentración obtenible con una emulsión grasa de placebo y/o acelerando la formación de la emulsión lista para uso mediante el uso de un estabilizador como se describe aquí.

25 Preferiblemente el concentrado de esta invención está presente en un solvente orgánico en una cantidad de hasta 20%, por ejemplo 0.1 a 20% en peso del compuesto fármaco con relación al peso del concentrado, cuyo solvente hace que el concentrado sea al menos intravenosamente aplicable. El estabilizante en el concentrado de esta invención puede ser el fosfolípido, el glicolípido o el ácido graso, si está presente, en la emulsión grasa de placebo. Las ascomicinas preferidas son como se describe más arriba.

30 El concentrado se prepara mezclando el compuesto de fármaco y el estabilizante en un solvente orgánico, preferiblemente un solvente que también está presente en el compuesto fármaco que contiene la emulsión grasa descrita más arriba, hasta que se alcanza la disolución completa. El concentrado puede estar en forma líquida o sólida. La forma sólida puede obtenerse eliminando el solvente orgánico utilizado en la producción. Si se utiliza etanol, puede retirarse por evaporación, por ejemplo, por secado por congelación o aspersión.

35 El término "solvente orgánico" se entiende aquí que incluye un solvente orgánico de componente individual o una mezcla de dos o más solventes orgánicos.

40 La emulsión grasa que contiene fármacos se prepara mezclando, preferiblemente inyectando, el concentrado, bien sea en forma líquida o sólida, preferiblemente en forma líquida (para facilitar la incorporación del compuesto fármaco y del estabilizador en las gotitas de grasa disueltas) en la emulsión de grasa de placebo, después de lo cual la emulsión grasa que contiene el fármaco, preferiblemente hasta 24 horas después de su preparación puede ser administrada a un paciente.

45 La solución concentrada y la emulsión grasa de placebo pueden almacenarse en ampollas separadas y son estables bajo condiciones normales durante un periodo largo, por ejemplo, meses o años.

50 La invención también proporciona un juego de ampollas que contiene el concentrado y botellas que contiene una emulsión grasa de placebo, adecuadas para mezclar sus contenidos en proporciones que satisfagan las necesidades de un paciente con relación a la cantidad requerida de compuesto fármaco en un tamaño de partícula segura farmacéuticamente.

55 Además de la administración intravenosa, los solicitantes contemplan la administración oral de un concentrado o emulsión de esta invención, por ejemplo, en una solución o leche para bebidas saborizadas; la administración nasal; vía inhalación; o tópicamente, por ejemplo, por vía dérmica.

60 La dosificación exacta para usarse puede determinarse de forma convencional, por ejemplo, en pruebas de biodisponibilidad estándar en animales, por ejemplo perros. En general las dosificaciones van desde aproximadamente 100% a 200% de las formulaciones conocidas.

Las composiciones de esta invención son útiles para las siguientes condiciones:

- 5 a) Tratamiento y prevención de rechazos a trasplantes, por ejemplo, rechazo de alo o xenotrasplantes de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de por ejemplo trasplantes de corazón, pulmones, corazón y pulmones combinados, hígado, riñones, pancreático, de piel o de córnea. También están indicados para la prevención de enfermedades injerto-versus huésped, tal como la que sobreviene después del trasplante de médula ósea.
- 10 b) Tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes y de condiciones inflamatorias, en particular condiciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmune tal como artritis (por ejemplo artritis reumatoide, artritis crónica progrediente y artritis deformans) y enfermedades reumáticas. Las enfermedades autoinmunes específicas para las cuales pueden emplearse los compuestos de la invención incluyen, trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de células rojas pura y trombocitopenia idiopática), lupus sistémico eritematoso, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celíaca idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmune (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes Mellitus Tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, glomerulonefritis (con síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo) y dermatomiositis juvenil.
- 15 c) Tratamiento y prevención del asma.
- 25 d) Tratamiento de resistencia a multifármacos (MDR). Las composiciones son por lo tanto útiles para potenciar la eficacia de otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento y control de condiciones resistentes a fármacos múltiples tales como cáncer resistente a fármacos múltiples o SIDA resistente a fármacos múltiples.
- 30 e) Tratamiento de trastornos proliferativos, por ejemplo, tumores, trastornos hiperproliferativos de la piel y similares.
- f) Tratamiento de infecciones fúngicas.
- 35 g) Tratamiento y prevención de inflamación, especialmente en el potenciamiento de la acción de esteroides.
- 40 h) Tratamiento y prevención de infección, especialmente infección por patógenos que tienen factores Mip o similares a Mip.
- i) Tratamiento de sobredosis de FK-506 y otros inmunosupresores enlazantes de la macrofilina.
- Las composiciones de la ascomicina, FK506 o derivados de ascomicina divulgadas aquí son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel y de manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente. Más específicamente, las composiciones de esta invención son útiles como antiinflamatorios y como agentes inmunosupresores y antiproliferativos para uso en la prevención y tratamiento de condiciones inflamatorias y de condiciones que requieren inmunosupresión, tales como
- 45 a) la prevención y tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos, por ejemplo, de corazón, riñón, hígado, médula ósea y piel,
- 50 - enfermedad injerto-versus-huésped, tal como los siguientes injertos de médula ósea,
- enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroides de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes Tipo I y uveítis,
- 55 - manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente;
- b) El tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, Lichen planus, penfigus, penfigus buloso, epidermiosis bulosa, urticaria, angiodemas, vasculitis, eritemas, cosinofilia cutánea, lupus eritematoso y acné; y
- 60 c) Alopecia areata.

La cantidad exacta de las composiciones que se administra depende de varios factores, por ejemplo, de la duración deseada del tratamiento y de la rata de liberación del ingrediente activo.

5 La utilidad de las composiciones farmacéuticas puede observarse en pruebas clínicas estándar en, por ejemplo, indicaciones conocidas de dosificaciones de agentes activos que dan niveles sanguíneos equivalentes del agente activo; por ejemplo utilizando dosificaciones en el rango de 1 mg a 1000 mg, por ejemplo 5 mg a 100 mg de agente activo por día para un adulto de 75 kilogramos y en modelos animales estándar. La biodisponibilidad incrementada de la sustancia fármaco provista por las composiciones puede observarse en pruebas estándar con animales y en pruebas clínicas. Por ejemplo una dosis diaria para adultos indicada posterior a un trasplante renal va de 50 a 200 mg/día.

Las ventajas del proceso y las composiciones de esta invención incluyen:

- 15 - pocos excipientes en el concentrado del agente activo;
- formación rápida de la emulsión lista para usar;
- no hay precipitación del agente activo a la emulsión lista para usar;
- estrecha distribución del tamaño de la gotita en la emulsión lista para usar;
- alta concentración del agente activo en la emulsión; y
- 20 - la emulsión grasa está lista para uso después de una agitación suave después de mezclar la emulsión con placebo y el concentrado de agente activo.

Lo que sigue es una descripción a manera de ejemplo solamente de las composiciones de la invención.

25 **Ejemplos:** en los siguientes ejemplos 1 – 13, se utiliza como compuesto de referencia el compuesto PSC 833 ([3'-desoxi-3'-oxo-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-ciclosporina).

1. Concentrado que contiene PSC 833 para ser introducido en una emulsión grasa de placebo.

	mg/ml	
30	PSC 833	100      10.87% en peso
	Oleato de sodio	10      1.09 %    “
	Etanol	410      44.56%    “
35	Propilen glicol	400      43.48%    “
		920      100.00

40 2. Emulsión grasa que contiene PSC 833

El concentrado del ejemplo 1 puede introducirse en Lipofundin® MCT al 10%, una emulsión grasa de placebo, por ejemplo, por inyección en un factor de dilución de aproximadamente 17, dando la siguiente composición:

	mg/ml	
45	PSC 833	5.9
	Oleato de sodio	0.59
	Etanol	24.4
50	Propilen glicol	23.8
	Componentes de Lipofundin MCT 10%:	
	MCT/LCT	94.3
	Fosfatidil colina de huevo	11.3
55	Glicerol	23.6
	Oleato de sodio	0.28

60 107 ml de la emulsión grasa que contiene PSC 833 (obtenida a partir de 7 ml de concentrado y 100 ml de Lipofundin® MCT al 10%) es una dosificación suficiente para un paciente de 70 kg de peso corporal, que lleva una carga moderada de 10 g de grasa, 2.6 g de etanol, 2.5 g de propilen glicol y 631 mg de PSC 833 por día, puesto que la dosificación necesaria por inyección es 9 mg de PSC 833 por kg de peso corporal, el cual es para un paciente de 70 kg de peso corporal 630 mg. Para uso oral es necesario 20 mg de PSC 833 por kg de peso corporal por día. Un paciente de 70 kg de peso corporal necesita así aproximadamente 1400 mg PSC 833 para uso oral, en una

emulsión grasa, la cual puede prepararse mezclando 14 ml del concentrado del ejemplo 1 con 100 ml o más de Lipofundin® 10% MCT.

5 Para uso médico, la cantidad requerida de solución de fármaco puede tomarse a partir de una ampolla de 5 ml que contiene 500 mg de concentrado de PSC 833 y/o de una ampolla de 2.5 mg que contiene 250 mg de PSC 833 y puede introducirse por inyección en 100 ml de Lipofundin® MCT al 10% después de lo cual la mezcla combinada puede administrarse a un paciente por infusión o aplicación oral.

10 Puesto que las emulsiones grasas convencionales con ciclosporinas carecen de la estabilidad física requerida necesaria para un producto fármaco (formación de cristales en el nivel de carga de droga requerido), la carga de una emulsión grasa de placebo convencional (prevista para nutrición parentérica) con PSC 833 se investigó sin y en la presencia de estabilizantes dentro de las 24 horas, en las que debe ser administrada a un paciente. La eficacia de la solubilización se determinó filtrando la emulsión grasa cargada con fármaco a través de un filtro Nuclepore de 0.2 micrones. El compuesto fármaco que no se solubiliza fue retenido por el filtro y determinado gravimétricamente y/o  
15 por mediciones de HPLC.

La inyección de una solución plana de PSC 833 en etanol en una emulsión grasa lleva a una solubilización incompleta: solamente 87% se solubiliza después de 30 minutos (véase tabla). La razón para esta solubilización incompleta es la precipitación rápida del compuesto fármaco antes de que todas las moléculas de PSC 833 hayan alcanzado las gotitas de aceite. En otro experimento y de acuerdo con la invención se trató de estabilizar estos precipitados de PSC 833 en la emulsión grasa con la sal de sodio del palmitoil-oleoil fosfatidil glicerol (POPG.Na). Se utilizó oleato de sodio adicional, en vez de POPG.Na.

25 La adición de POPG.Na (Nippon Fine Chemical) u oleato de sodio (Fluka, pureza > 99%) llevo sorprendentemente a una solubilización completa del PSC 833. Después de 5 minutos menos del 0.1% se retenía en el filtro, según se determinó por HPLC. El oleato de sodio y el POPG.Na parecían ser igualmente adecuados para obtener la solución completa de PSC 833. Se utilizó entonces propilen glicol para reemplazar una parte del contenido de etanol.

30 Al utilizar Lipofundin® 10% MCT se encontró que la fase grasa podría cargarse con PSC 833 hasta 20%. Esto significa que pueden solubilizarse hasta 2 gramos de PSC 833 por 100 ml de una emulsión grasa al 10%.

Determinación de la solubilización de PSC 833 en emulsiones grasas\*: influencia de excipientes en el concentrado. Las composiciones 3 a 7 y 8 a 12 son de acuerdo con la invención.

35	Mezclas con proporción en peso de compuestos	PSC 833 no solubilizado recuperado en el filtro de 0.2 (punto de tiempo de filtración) como porcentaje en peso de cantidad inicial
40	1 PSC 833/EtOH-90" 10/90 1 + 20 intralípido 10%	13% (30 Min)
45	1 PSC 833/ácido oleico/EtOH-90" 10/1/89 2 + 20 intralípido 10%	20% (5 min), 12.3% (30 min)
50	1 PSC 833/POPG.Na/EtOH-90" 10/1/89 3 + 20 intralípido 10%	0.6% (3 min), 0.2% (6 min) 0.06% (15 min, 24 horas, 12 días a temperatura ambiente)
55	1 PSC 833/Na.OL/EtOH-90" 10/1/89 4 + 20 intralípido 10%	0.05% (5 Min)

(continuación)

5	Mezclas con proporción en peso de compuestos	PSC 833 no solubilizado recuperado en el filtro de 0.2 (punto de tiempo de filtración) como porcentaje en peso de cantidad inicial
	1 PSC 833/NaOL/PG/EtAbs 10/140/41	0.06%, 0.2% (3 min)
5	+ (inyección lenta) 20 Lipofundin® MCT 10%	
10	<hr/>	
	1 PSC 833/NaOL/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/1/40/41	0.1%. 0.1% (3 min)
6	+ 10 Lipofundin® MCT 10%	
15	<hr/>	
	1 PSC 833/NaOL/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/1/40/41	0.13%, 0.1% (3 min)
7	+ 5 Lipofundin® MCT 10%	
20	<hr/>	

25 Composición 8 a 12 PSC 833 no solubilizado recuperado sobre el filtro de 0.2 micrones (la figura en corchetes es el punto de tiempo después del inicio de la filtración)

Relación agente activo a estabilizante

**Ejemplo 8**

30	1 PSC 833/POPG.Na/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/1/40/41 (cantidades relativas de componentes en el concentrado por peso)	< 1% (5 min), < 1 % (1 hora)
10:1	+ 10 Lipofundin® MCT 10%	

**Ejemplo 9**

35	1 PSC 833/POPG.Na/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/0.2/40/41 (cantidades de componentes relativas en peso)	< 1% (5 min), < 1.6 % (16 horas)
50:1	+ 10 Lipofundin® MCT 10%	

**Ejemplo 10**

45	1 PSC 833/POPG.Na/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/0.025/40/41 (cantidades relativas en peso)	< 1% (5 min), < 1 % (1 hora)
400:1	+ 10 Lipofundin® MCT 10%	

**Ejemplo 11**

50	1 PSC 833/POPG.Na/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/10/40/41 (cantidades relativas en peso)	< 1% (5 min), < 1 % (1 hora)
1:1	+ 10 Lipofundin® MCT 10%	

**Ejemplo 12**

60	1 PSC 833/POPG.Na/PG/EtAbs <sup>#</sup> 10/20/40/41 (cantidades relativas en peso)	< 1% (5 min), < 1 % (1H)
0.5:1	+ 10 Lipofundin® MCT 10%	



\*Las emulsiones grasas cargadas de fármacos se filtran a través de un filtro Nucleopore de 0.2 micrones

# NaOL = oleato de sodio; PG = propilen glicol; EtOHAbs = etanol absoluto;

EtOH90 = etanol con 10% de agua, RT = temperatura ambiente

5

El tamaño medio de partícula (250 nm) y la distribución del tamaño de partícula (distribución unimodal, todas las partículas son más pequeñas de 500 nm) se determinaron por espectroscopia de correlación de fotones.

10

Cuando se inyectan por ejemplo 5 o 10 ml del concentrado de esta invención de forma rápida en 100 ml de Lipofundin® MCT al 10% y se mezclan subsecuentemente, la mezcla es estable físico-químicamente a temperatura ambiente durante 48 horas (mezclas 5 y 6).

### Ejemplo 13: Estudio en perros

15

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en perros Beagle, utilizando como referencia una forma oral con el fin de determinar si los vehículos para las emulsiones grasas usadas, aplicados intravenosamente, tienen una influencia en la cinética de eliminación. Se prepararon las siguientes composiciones:

20

13a (forma "baja en grasa") 100 mg de PSC 833 en una emulsión grasa: 1 mL de la composición concentrada descrita como no. 5 y 6 más arriba se diluyó con 10 partes de Lipofundin MCT AL 10%.

13b (forma "alta en grasa") 100 mg de PSC 833 en una emulsión grasa: 1 mL de la composición concentrada descrita como no. 5 y 6 más arriba fue diluida con 20 partes de Lipofundin MCT al 10%.

25

13c 200 mg PSC 833 se administran en una bebida oral que tiene la siguiente composición:

30

Propilen glicol	96 mg
Labrafil M2 125 CS (aceite de maíz interesterificado)	150 mg
Cremophor RH40 (aceite de castor hidrogenado con polioxi-40)	524 mg
PSC 833	100 mg
DL-alfa-tocoferol	1 mg
Etanol absoluto	104 mg
Por administración utilizando 2 cápsulas de gelatina dura.	

35

Se llevó a cabo un estudio cruzado con 4 perros y se administraron las formulaciones a perros en ayunas bien por infusión lenta (composiciones 13a y 13b: duración 2 horas) u oralmente (13c). No se observaron efectos colaterales dependientes de la formulación. La concentración en sangre se determina por radioinmunoensayo (RIA) y los resultados de las tres composiciones administradas se muestran gráficamente en la Figura 1.

40

La concentración en sangre de agente activo (PSC 833 abreviado "PSC") se representa gráficamente sobre una escala logarítmica en el eje vertical. El tiempo en horas después del inicio de la administración se representa gráficamente sobre el eje horizontal. Como es evidente a partir del gradiente de cada gráfica en la Figura 1, no se observan diferencias significativas en la cinética de eliminación en las 3 formas. El gradiente de cada gráfica parece similar al otro a partir de aproximadamente 2 horas, esto es al final de la infusión. Sorprendentemente no parece haber una influencia significativa de la emulsión grasa sobre la cinética de eliminación del compuesto lipofílico PSC. La cinética de eliminación de las formas inyectables parece similar a la de la forma oral.

45

50

### Ejemplo 14

Las emulsiones grasas se preparan utilizando como agente activo el compuesto (compuesto A) divulgado en los ejemplos 6d y 71 publicados en la solicitud de patente Europea EP 569337.

55

Concentrado que contiene compuesto A como ingrediente activo

		mg/ml	
5	compuesto A	100	10.87% en peso
	oleato de sodio	10	1.09 % "
	etanol	410	44.56% "
	propilen glicol	400	43.48% "
		920	100.00
10	Determinación de la solubilización del compuesto A en emulsiones grasas*: influencia de los excipientes en el concentrado. La composición 14a es de acuerdo con la invención.		

		Mezclas	Compuesto A no solubilizado recuperado en filtro de 0.2 micrones (punto de tiempo de filtración)
15	<hr/>		
	14a	con estabilizante	
20		1 compuesto A/NaOLPG/EtAbs# 10/1/40/41 + 20 Lipofundin MCT 20%	< 1.0% (5 min), < 2.5% (18 horas)
	<hr/>		
	14b	sin estabilizante	
25		1 compuesto A/PG/EtAbs# 10/40/41 + 20 Lipofundin® MCT 20%	7.4% (5 min), 12% (1 hora)

\*Emulsiones grasas cargadas con agente activo filtradas a través de un filtro de 0.2 micrones (un filtro Nucleopore)

30 # NaOl = oleato sódico; PG = propilen glicol; EtOHAbs = etanol absoluto

**Ejemplos 15 a 54**

35 Se prepararon composiciones análogas a las composiciones 3 a12 anteriores para otros agentes activos reemplazando el agente activo PSC por 40-0-(2-hidroxi)etil rapamicina (Ejemplos 15 a 24), 32-deoxorrapamicina (Ejemplos 25 a 34), 16-penta-2-iniloxi-32(S)-dihidrorrapamicina (Ejemplos 35 a 44), y 33-epi-cloro-33-desoxy-  
40 ascomicina (Ejemplos 45 a 54). Se obtuvieron composiciones en emulsión estable rápidamente por mezcla, por inyección, del respectivo agente activo concentrado en la emulsión grasa de placebo.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de una composición estabilizada que comprende una ascomicina y un estabilizante, donde dicho estabilizante se selecciona de un fosfolípido, un glicolípido, un esfingólido, un fosfatidil glicerol de huevo, un fosfatidil glicerol de soja, un diacilfosfatidil glicerol, o una sal de los mismos; o un ácido graso saturado, mono o di insaturado (C<sub>12-24</sub>) o una sal del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de queratoconjuntivitis sicca.
- 10 2. Uso de la reivindicación 1, donde dicha ascomicina se selecciona del grupo consistente de FK506 y 33- epi-cloro-33-desoxi-ascomicina.
3. Uso de la reivindicación 1, donde dicha ascomicina es 33-epi-cloro-33- desoxi-ascomicina.
4. Uso de la reivindicación 1, donde la proporción en peso de ascomicina a estabilizante está entre 400:1 y 0.5:1.
- 15 5. Uso de la reivindicación 1, donde dicha composición comprende adicionalmente un solvente orgánico.
6. Uso de la reivindicación 1, donde dicha composición es una emulsión.
- 20 7. Uso de la reivindicación 1, donde dicha composición es para administración intravenosa, oral, nasal o tópica.

FIGURA 1

