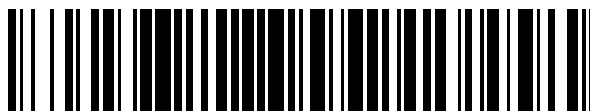


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 843**

51 Int. Cl.:  
**A61K 36/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06788579 .8**
- 96 Fecha de presentación: **26.07.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1909807**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Extracto obtenido con fluido supercrítico que contiene glucósido cardíaco**

30 Prioridad:  
**28.07.2005 US 191650**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.11.2012**

73 Titular/es:  
**PHOENIX BIOTECHNOLOGY INC. (100.0%)  
8626 TESORO DR., SUITE 801  
SAN ANTONIO, TX 78217, US**

72 Inventor/es:  
**ADDINGTON, CRANDELL;  
ZHANG, FENG y  
KOLENG, JOHN J.**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 390 843 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

Extracto obtenido con fluido supercrítico que contiene glucósido cardíaco.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende oleandrina presente como extracto obtenido con fluido supercrítico (SCF) que comprende un glucósido cardíaco. La formulación comprende uno o más solubilizadores, tales como tensioactivos, que ayudan a la solubilización, dispersión o emulsión de al menos el glucósido cardíaco, y otros componentes farmacológicamente activos del extracto, en la formulación cuando la formulación se coloca en un entorno acuoso.

**Antecedentes de la invención**

10 *Nerium oleander* es una planta ornamental ampliamente distribuida en el Asia subtropical, el sudoeste de los Estados Unidos y el Mediterráneo. Sus propiedades médicas y propiedades toxicológicas se conocen desde hace tiempo. Se ha usado, por ejemplo, en el tratamiento de hemorroides, úlceras, lepra, mordeduras de serpientes e incluso en la inducción del aborto. La oleandrina, un componente importante del extracto de adelfa, es un potente inhibidor del crecimiento de células tumorales humanas (Afaq F et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 195:361-369, 2004). La muerte celular mediada por oleandrina está asociada con la entrada de calcio, la liberación de citocromo C de las mitocondrias, los procesos proteolíticos de caspasas 8 y 3, la escisión de poli(ADP-ribosa) polimerasa y la fragmentación del ADN.

15 Se ha demostrado que la oleandrina es el principal componente citotóxico de *Nerium oleander* (Newman, et al., *J. Herbal Pharmacotherapy*, vol. 13, páginas 1-15, 2001). La oleandrina es un glucósido cardíaco que es exógeno y que normalmente no está presente en el cuerpo. La oleandrina induce apoptosis en seres humanos pero no en líneas celulares tumorales murinas (Pathak et al., *Anti-Cancer Drugs*, vol. 11, páginas 455-463, 2000), inhibe la activación de NF-kB (Manna et al., *Cancer Res.*, vol. 60, páginas 3838-3847, 2000) y media en la muerte celular en parte a través de una liberación mediada por calcio de citocromo C (McConkey et al., *Cancer Res.*, vol. 60, páginas 3807-3812, 2000). Recientemente se ha completado un ensayo en Fase I de un extracto de adelfa obtenido con agua caliente (Mekhail et al., *Am. Soc. Clin Oncol.*, vol. 20, página 82b, 2001). La conclusión a la que ha llegado es que los extractos de adelfa se pueden administrar de forma segura en dosis de hasta 1,2 ml / m<sup>2</sup> / d. No se encontraron toxicidades limitadas por la dosis.

20 Además de ser citotóxicos de forma selectiva para las células tumorales, los glucósidos cardíacos también pueden potenciar la respuesta celular a acciones citotóxicas de radiación ionizante. La ouabaína, un glucósido cardíaco endógeno para el cuerpo, se describió que potenciaba la radiosensibilidad *in vitro* de células de adenocarcinoma de pulmón humano A549 pero que no era eficaz en la modificación de la respuesta a la radiación de fibroblastos pulmonares humanos normales (Lawrence, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 15, páginas 953-958, 1988). Por consiguiente, la ouabaína mostró que radiosensibilizaba células tumorales humanas de diferentes tipos histológicos incluyendo carcinoma de células escamosas y melanoma (Verhey-Dua et al., *Strahlenther. Onkol.*, vol. 176, páginas 186-191, 2000). Aunque los mecanismos de la radiosensibilización inducida por ouabaína todavía no se han explicado en su totalidad, se han avanzado como posibilidades la inhibición de la reparación de lesiones subletales debidas a la radiación y un aumento en la apoptosis inducida por radiación (Lawrence, 2000; Verhey-Dua et al., 2000; Verhey-Dua et al., *Strahlenther. Onkol.*, vol. 172, páginas 156-161, 1996). El glucósido cardíaco oleandrina también tiene la capacidad de potenciar la sensibilidad de células a la acción citotóxica de la radiación ionizante. Véase la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 10/957,875 de Newman, et al. (publicada como publicación de solicitud de patente de Estados Unidos preconcedida nº 2005-0112059) y Nasu et al., *Cancer Lett.* Vol 185, páginas 145-151, 2002).

25 Chen et al. (*Breast Cancer Research and Treatment* (2006), 96, 1-15) sugiere que los glucósidos cardíacos, tales como la ouabaína y los digitálicos, podrían ser útiles en el desarrollo de fármacos contra el cáncer de mama como inhibidores de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa y antagonistas de ER.

30 Smith et al. (*Biochemical Pharmacology* (2000), 62, 1-4) publicaron que ANVIRZEL, y su componente glucósido cardíaco clave, la oleandrina, inhibe la exportación de factor-2 de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) de las líneas de células de cáncer de próstata PC3 y DU145.

35 Newman et al. (*J. Experimental Therapeutics and Oncology* (2006), 5, 167-181) publicaron que la incubación de células BRO de melanoma maligno humano con oleandrina daban como resultado la formación dependiente del tiempo de especies de oxígeno reactivas, radicales anión superóxido, que mediaban en la lesión en las mitocondrias y en la pérdida de las reservas de GHS celular.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos preconcedida nº 20050112059 de Newman et al. divulga la potenciación de la radioterapia en el tratamiento de cáncer por administración de oleandrina.

40 La extracción de glucósidos de plantas de la especie *Nerium* se ha llevado a cabo tradicionalmente usando agua en ebullición. El proceso de usar agua en ebullición como procedimiento de extracción para obtener ingredientes activos de *Nerium oleander* tiene como resultado muchos productos. Entre estos se encuentran oleandrina, nerina y otros

compuestos glucósidos cardíacos. Los extractos vegetales son útiles en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular en animales.

5 Los extractos de oleandrina obtenidos por extracción con agua caliente de *Nerium oleander*, comercializado con la marca ANVIRZEL™, están disponibles de forma comercial y contienen la forma concentrada o la forma en polvo de un extracto obtenido con agua caliente de *Nerium oleander*. El extracto se prepara de acuerdo con el procedimiento desarrollado por Dr. Huseyin Ziya Ozel. La patente de Estados Unidos nº 5,135,745 describe un procedimiento para la preparación del extracto de la planta en agua. La extracción de la planta *Nerium oleander* supone cortar las hojas, calentar las hojas cortadas y los tallos de la planta en agua durante 2 a 3 horas y separar los residuos por filtración. La mezcla se calienta de nuevo. Se ha descrito que el extracto acuoso contiene varios polisacáridos con pesos moleculares 10 que varían de 2 KD a 30 KD, oleandrina y oleandrigenina, odorosida y neritalosida. Los polisacáridos que se describen incluyen homopoligalacturonanos o arabinogalacturonanos ácidos.

15 Muller et al. (*Pharmazie*. (1991) Sept. 46(9), 657-663) divulgan los resultados relativos al análisis de un extracto acuoso de *Nerium oleander*. Ellos informan que el polisacárido presente es fundamentalmente ácido galacturónico. Otros sacáridos incluyen ramnosa, arabinosa y galactosa. El contenido en polisacáridos y la composición de azúcares individuales de los polisacáridos en el extracto obtenido con agua caliente de *Nerium oleander* también se ha descrito por Newman et al. (*J. Herbal Pharmacotherapy*, (2001) vol 1, páginas 1-16).

20 La patente de Estados Unidos nº 5,869,060 de Selvaraj et al. se refiere a extractos de especies de *Nerium* y a procedimientos de producción. Para preparar el extracto, el material vegetal se coloca en agua y se hierve. El extracto bruto se separa seguidamente de la materia vegetal y se esteriliza por filtración. El extracto resultante se puede liofilizar a continuación para producir un polvo.

La patente de Estados Unidos nº 6,565,897 (publicación preconcedida de los Estados Unidos nº 20020114852 y publicación internacional PCT nº WO 2000/016793 de Selvaraj et al.) divulga un procedimiento de extracción con agua caliente para la preparación de un extracto sustancialmente estéril.

25 Erdemoglu et al. (*J. Ethnopharmacol.* (2003) Nov. 89(1), 123-129) divulga los resultados par la comparación de extractos acuosos y etanólicos de plantas, incluyendo *Nerium oleander*, en base a sus actividades anti-nociceptivas y antiinflamatorias.

30 También se divulgan extractos en disolventes orgánicos de *Nerium oleander* por Adome et al. (*Afr. Health Sci.* (2003) Ag. 3(2), 77-86; extracto etanólico), el-Shazly et al. (*J. Egypt Soc. Parasitol.* (1996), Ag. 26(2), 461-473; extracto etanólico), Begum et al. (*Phytochemistry* (1999) Feb. 50(3), 435-438; extracto metanólico), Zia et al. (*J. Ethnopharmacol.* (1995) Nov. 49(1), 33-39; extracto metanólico) y Vlasenko et al. (*Farmatsiia.* (1972) Sept.-Oct. 21(5), 46-47; extracto obtenido con alcohol).

35 La extracción con fluidos supercríticos implica el uso de un fluido supercrítico para extraer de forma selectiva un compuesto particular. Un fluido supercrítico es un líquido o un gas en condiciones atmosféricas, pero que se convierte en supercrítico cuando se comprime por encima de su presión crítica y se calienta por encima de su temperatura crítica. Los fluidos supercríticos tienen un mayor poder disolvente en sus regiones supercríticas. Un fluido supercrítico presenta propiedades entre las de un gas y un líquido y tiene la capacidad de disolver compuestos que apenas pueden disolverse o no lo hacen en absoluto en el estado gas o líquido. Los fluidos supercríticos son ideales para la extracción de estos compuestos puesto que tienen un alto poder disolvente a altas densidades y demuestran buen fraccionamiento y separación del compuesto del fluido a menores densidades cuando se cambian la presión o temperatura. El procedimiento general de uso de extracción con dióxido de carbono supercrítico en la industria del procesado de alimentos se ha descrito por Raventos, et al., en 2002 (M. Raventos, et al., Application and Possibilities of Supercritical CO<sub>2</sub> Extraction in Food Processing Industry: An Overview, *Food Sci. Tech Int.* Vol. 8 (5) (2002) 269 - 284).

40

45 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos preconcedida nº 20040247660 de Singh et al. divulga la preparación de una formulación de liposomas estabilizados con proteínas de oleandrina para uso en el tratamiento del cáncer.

50 La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos preconcedida nº 20050026849 de Singh et al. divulga una formulación soluble en agua de oleandrina que contiene una ciclodextrina. La publicación '849 sugiere la preparación de cápsulas rellenas de sólido que contienen el complejo con ciclodextrina de oleandrina. La oleandrina se ha provisto como el extracto obtenido con agua caliente o la entidad química y luego se ha tratado con la ciclodextrina para formar el complejo.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos preconcedida nº 20040082521 de Singh et al. divulga la preparación de formulaciones de nanopartículas estabilizadas con proteínas a partir del extracto obtenido con agua caliente. Las nanopartículas se preparan por formación de una mezcla liposomal y posterior evaporación del disolvente orgánico de la misma.

55 WANG X. ET AL.: "LC/MS/MS Analyses of an Oleander Extract for Cancer Treatment" ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, US, vol. 72, nº 15, 1 de agosto de 2000, páginas 3547 - 3552,

XP002990303 ISSN: 0003-2700 divulga un extracto de adelfa obtenido por extracción con agua caliente de *Nerium oleander*. El extracto demostró contener al menos los glucósidos cardíacos oleandrina, odorosida, neritalosida y aglicona oleandrigenina.

5 Por tanto, se exigen procedimientos para potenciar el contenido relativo de oleandrina en un material vegetal. Aunque los extractos en agua caliente de *Nerium oleander* pueden proporcionar oleandrina y glucósidos cardíacos relacionados con un rendimiento relativamente bajo, se necesita un procedimiento mejorado para obtener una forma concentrada de glucósidos cardíacos incluyendo oleandrina.

10 La oleandrina contiene un anillo de lactona que es lábil a los ácidos y predispone el material a la degradación ácida cuando se administra por vía oral, por lo que se debe poner cuidado en la preparación de formulaciones líquidas para que se garantice minimizar las especies ácidas en solución.

15 Ninguno de los documentos de la técnica anterior conocida divulga una formulación farmacéutica que comprenda un extracto de especies de *Nerium*, en particular, *Nerium oleander*. Ninguno de los documentos de la técnica anterior divulga o sugiere un extracto obtenido con fluido supercrítico que comprenda un glucósido cardíaco, tal como oleandrina. Persiste la necesidad de más formas de dosificación que proporcionen la liberación adecuada de los componentes de un extracto de especies de *Nerium* para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos. También persiste la necesidad de procedimientos mejorados para obtener glucósidos cardíacos por extracción de material vegetal.

### Sumario de la invención

20 La presente invención pretende superar todas las desventajas inherentes en la técnica. La invención proporciona un extracto obtenido con fluido supercrítico y un procedimiento de extracción con fluido supercrítico.

El extracto obtenido con fluido supercrítico comprende al menos otro agente farmacológicamente activo que contribuye a la eficacia terapéutica del glucósido cardíaco cuando se administra el extracto a un sujeto. Este contribuye de forma aditiva o de forma sinérgica a la eficacia terapéutica.

25 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un extracto obtenido con SCF que contiene un glucósido cardíaco. Realizaciones de la invención incluyen un extracto de la planta adelfa, es decir, *Nerium oleander*. El extracto se prepara por extracción con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) fluido supercrítico (SCF) del material vegetal, tal como un polvo secado de la masa vegetal, por el procedimiento descrito en el presente documento, o por un procedimiento descrito en el presente documento. La extracción con SCF se lleva a cabo en presencia de un modificador para potenciar la extracción del compuesto o compuestos deseados de la masa vegetal.

30 Conforme a esto, la presente invención proporciona un extracto obtenido con fluido supercrítico que comprende oleandrina y al menos otro agente farmacológicamente activo que puede extraerse con fluido supercrítico, pudiéndose obtener el extracto por medio de extracción con fluido supercrítico de biomasa que contiene oleandrina de *Nerium oleander* a una presión de 28 MPA o de 27 a 32 MPA, y a una temperatura de 50 °C o de 40 °C a 60 °C con un fluido supercrítico que comprende dióxido de carbono y un modificador seleccionado del grupo que consiste en etanol, propanol, metanol, acetato de etilo, acetona y cloruro de metileno; y

(i) en el que la relación de dióxido de carbono supercrítico y modificador a biomasa es de 50:1 o de 45:1 a 60:1 en base al peso de dióxido de carbono, modificador y biomasa,

o

40 (ii) en el que el modificador es etanol y la relación de dióxido de carbono y etanol a biomasa es de 40:1 a 45:1 en base al peso de dióxido de carbono y etanol combinados y la biomasa.

Conforme a esto, la invención también proporciona un procedimiento de extracción con fluido supercrítico que comprende:

45 tratar una biomasa que contiene glucósido cardíaco de *Nerium oleander* con un fluido supercrítico durante un período de tiempo suficiente para extraer el glucósido cardíaco de la biomasa, comprendiendo el glucósido cardíaco oleandrina;

separar la biomasa del fluido supercrítico; y

50 eliminar el fluido supercrítico formando de este modo un extracto obtenido con fluido supercrítico que comprende el glucósido cardíaco y al menos otro agente farmacológicamente activo que puede extraerse con fluido supercrítico; comprendiendo el fluido supercrítico dióxido de carbono y un modificador seleccionado del grupo que consiste en etanol, propanol, metanol, acetato de etilo, acetona y cloruro de metileno;

en el que la extracción se lleva a cabo a una presión de 28 MPA o de 27 a 32 MPA, y a una temperatura de 50 °C o de 40 °C a 60 °C, y

(i) en el que la relación de dióxido de carbono y modificador a biomasa es de 50:1 o de 45:1 a 60:1 en base al peso de dióxido de carbono, modificador y biomasa combinados,

o

5 (ii) en el que la relación de dióxido de carbono y etanol a biomasa es de 40:1 a 45:1 en base al peso del dióxido de carbono, el etanol y la biomasa combinados.

Realizaciones preferentes de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes.

10 El extracto obtenido con SCF comprende además al menos otro agente farmacológicamente activo derivado del glucósido cardíaco. El otro agente activo puede contribuir a la eficacia terapéutica del glucósido cardíaco cuando el extracto se administra a un sujeto. El otro agente activo puede actuar de forma aditiva o sinérgica contribuyendo a la eficacia terapéutica del glucósido cardíaco.

15 Una ventaja de la composición, y de una forma de dosificación de la misma, de la invención es su capacidad para proporcionar una solución de la totalidad, o de al menos una porción mayoritaria del extracto después de la administración oral tal que todos los componentes estén solubilizados, emulsionados o dispersados cuando se colocan en un entorno acuoso. La solubilización, dispersión o emulsión puede ser el resultado de la simple disolución, de la formación de micelas o de una autoemulsión dependiendo de la combinación de excipientes usada en la composición. En algunas realizaciones, la solubilización de la extracción con SCF no depende del pH.

Otra ventaja es la disolución prácticamente total de todos los componentes del extracto en una composición líquida farmacéutica que comprenda el extracto obtenido con SCF.

20 En algunas realizaciones, la formulación comprende una combinación de al menos dos materiales seleccionados del grupo que consiste en un codisolvente soluble (miscible) en agua, un codisolvente insoluble (inmiscible) en agua, un tensioactivo, un antioxidante, un agente quelante, un potenciador de la absorción y el extracto obtenido con SCF.

Un aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- el extracto obtenido con fluido supercrítico de la invención; y
- una cantidad solubilizadora el extracto de al menos un solubilizador.

25 En las realizaciones de la invención, la masa vegetal de adelfa comprende *Nerium oleander*. La masa vegetal de adelfa es una masa vegetal que contiene un glucósido cardíaco. El glucósido cardíaco puede ser oleandrina.

Otro aspecto de la divulgación proporciona una formulación de cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una composición farmacéutica como la descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la formulación de cápsula comprende:

- 30
- una envoltura de cápsula;
  - un extracto de oleandrina obtenido por extracción con fluido supercrítico de la invención; y
  - una cantidad solubilizadora del extracto de al menos un solubilizador.

35 La formulación de la cápsula puede ser sólida, líquida o semisólida. El solubilizador puede comprender un único componente o una mezcla de dos, tres, cuatro, cinco o más componentes. Tales componentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en un codisolvente soluble (miscible) en agua, un codisolvente insoluble (inmiscible) en agua, un tensioactivo y un antioxidante.

Algunas realizaciones de la invención comprenden el extracto obtenido con SCF de la invención y:

- 40
- al menos un disolvente miscible en agua;
  - al menos un antioxidante; y
  - al menos un tensioactivo.

45 El solubilizador es al menos un único tensioactivo, aunque puede ser una combinación de materiales tal como una combinación de: a) un tensioactivo y un disolvente miscible en agua; b) un tensioactivo y un disolvente no miscible en agua; c) un tensioactivo, un antioxidante; d) un tensioactivo, un antioxidante y un disolvente miscible en agua; e) un tensioactivo, un antioxidante y un disolvente no miscible en agua; f) un tensioactivo, un disolvente miscible en agua y un disolvente no miscible en agua; o g) un tensioactivo, un antioxidante, un disolvente miscible en agua y un disolvente no miscible en agua.

La composición comprende además opcionalmente: a) al menos un vehículo líquido, b) al menos un agente

emulsionante; c) al menos un agente solubilizador; d) al menos un agente dispersante; e) al menos otro excipiente; o f) una combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el disolvente miscible en agua es PEG de bajo peso molecular (menor de 6000), glicol o alcohol. En algunas realizaciones, el tensioactivo es un tensioactivo pegilado, lo que significa que es un tensioactivo que comprende un grupo funcional poli(etilenglicol).

Antes de la administración oral o la exposición a una solución acuosa, algunas realizaciones de la composición son claras y otras son suspensiones. Algunas realizaciones de la invención forman una emulsión, dispersión micelar o dispersión sólida (suspensión) en el tubo gastrointestinal (GI) de un sujeto después de la administración oral o en un medio acuoso.

10 La forma de dosificación de la invención está adaptada para la administración oral a un sujeto y es adecuada para el tratamiento de enfermedad neoplásica maligna, cáncer, tumores, infecciones virales y otras indicaciones, trastornos o síntomas que sean terapéuticamente sensibles a un glucósido cardíaco tal como oleandrina. Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se toma para hacer referencia a animales de sangre caliente tales como mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, ganado vacuno, ovejas y seres humanos. Los  
15 Ejemplos 7 a 9 proporcionan procedimientos ejemplares para el tratamiento de diversos trastornos con un extracto obtenido con SCF de la invención. Con el extracto obtenido con SCF se pueden tratar tumores de mama, de estómago, de páncreas, de próstata, de hígado, de riñón, de vejiga, de uréter, de tejido ovárico, tumores carcinoides, sarcomas de los huesos, mesotelioma y neoplasias del sistema nervioso central.

20 Algunas realizaciones de la composición líquida son anhidras o no se les ha añadido agua a las mismas. La composición puede contener agua endógena ya presente en uno o más de los componentes de la composición. De forma alternativa, la composición contiene agua añadida como componente separado de la misma.

#### Breve descripción de las figuras

25 Las figuras siguientes forman parte de la presente descripción y describen realizaciones ejemplares de la invención reivindicada. El experto en la técnica, una vez vistas estas figuras y la presente descripción, será capaz de llevar a la práctica la invención sin demasiada experimentación.

FIGS. 1A y 1B representan cromatogramas de HPLC para un extracto obtenido con agua caliente de la técnica anterior y para un extracto obtenido con fluido supercrítico de la invención.

FIG. 2 representa un perfil de disolución para una cápsula rellena con un líquido entérico revestida de la invención.

30 FIG. 3 representa una fotografía de las bandas relevantes de un electroferograma en gel obtenido como parte de un ensayo que compara la actividad de oleandrina, el extracto obtenido con agua caliente y el extracto obtenido con SCF de la invención referido a la inhibición de PI3 cinasa.

#### Descripción detallada de la invención

35 El procedimiento de extracción se puede llevar a cabo sobre un polvo secado de hojas *Nerium oleander* preparado de acuerdo con un procedimiento descrito en la solicitud provisional de los Estados Unidos número de serie 60/653,210 presentada el 15 de febrero de 2005, en trámite junto con la presente, a nombre de Addington y en la solicitud de Estados Unidos número de serie 11/340,016 presentada el 26 de enero de 2006 a nombre de Addington (ambas publicadas como documento US 2006-0188536).

40 Un componente importante del procedimiento para procesar hojas de adelfa es el uso de un sistema patentado para triturar y deshidratar y un procedimiento que utiliza vórtices de aire para extraer la humedad y separar las partículas vegetales por tamaños. Sistemas adecuados para triturar y deshidratar se describen en las patentes de Estados Unidos nº 5,236,132, nº 5,598,979, nº 6,517,015 y nº 6,715,705, todas de Frank Rowley, Jr. En general, el procedimiento para procesar hojas de adelfa implica recoger hojas y tallos de adelfa adecuados, lavar el material vegetal recogido, secar las hojas y tallos, y hacer pasar las hojas a través de un aparato que usa vórtices de aire para extraer la humedad y separar las partículas vegetales por tamaños. Las partículas más grandes, bien se procesan de nuevo, o se usan como material  
45 grueso. Las partículas más pequeñas quedaron retenidas como polvo de adelfa fino que se puede someter a continuación a otra extracción para obtener oleandrina y otros componentes farmacológicamente activos.

50 Los fluidos supercríticos se producen calentando un gas por encima de su temperatura crítica o comprimiendo un gas por encima de su presión crítica. La extracción con fluido supercrítico comprende al menos dos etapas: extracción y separación. Un extractor con fluido supercrítico ejemplar comprende un depósito de la fase móvil, normalmente CO<sub>2</sub>, una bomba para presurizar el gas, un horno que contiene el recipiente de extracción, un limitador para mantener una presión elevada en la línea de extracción, y un recipiente de captura. Los analitos son atrapados dejando que el fluido supercrítico que contiene soluto se descomprima en un vial vacío, a través de un disolvente, o sobre un material absorbente sólido. Las extracciones se realizan en modos dinámico, estático o combinado. En una extracción dinámica, el fluido supercrítico fluye continuamente a través de la muestra en el recipiente de extracción y hacia el exterior del  
55 limitador hacia el recipiente de captura. En el modo estático, el fluido supercrítico circula en un bucle que contiene el

recipiente de extracción durante cierto período de tiempo antes de liberarse a través del limitador hacia el recipiente de captura. En el modo combinado, se lleva a cabo una extracción estática durante cierto período de tiempo, seguida por una extracción dinámica.

5 En general, el material de partida se coloca en un dispositivo extractor junto con el fluido supercrítico en unas condiciones determinadas de presión y temperatura para extraer los componentes deseados del material vegetal. Después de la extracción, el fluido y el compuesto se hacen pasar a través de un separador que cambia la presión y temperatura, reduciendo de este modo el poder disolvente del fluido supercrítico y provocando la separación o fraccionamiento del compuesto disuelto.

10 El extracto obtenido con SCF se prepara mezclando material de partida vegetal de adelfa con dióxido de carbono a una presión y temperatura supercríticas, con o sin un modificador químico, aumentando a continuación la presión y temperatura de la mezcla y separando el extracto. El extracto se separa a medida que la presión y temperatura de la mezcla se reducen. Se prefiere como material de partida el uso de hojas de adelfa en polvo. Las partículas de hojas en polvo garantizan que se expone una cantidad máxima de superficie y área interna de la hoja al procedimiento de extracción. Esto proporciona un aumento exponencial en la cantidad de componentes activos que se recuperan en el extracto, comparado con los procedimientos de extracción disponibles en la actualidad. La tabla siguiente incluye diferentes disolventes que se pueden usar como disolvente de extracción de SCF y sus correspondientes temperatura crítica y presión crítica.

Fluido	Temperatura crítica (K)	Presión crítica (MPa)
Dióxido de carbono	304,1	7,380
Etano	305,4	4,880
Etileno	282,4	5,040
Propano	369,8	4,250
Propileno	364,9	4,600
Trifluorometano (Fluoroformo)	299,3	4,860
Clorotrifluorometano	302,0	3,870
Triclorofluorometano	471,2	4,410
Amoniaco	405,5	11,350
Agua	647,3	22,120
Ciclohexano	553,5	4,070
n-Pentano	469,7	3,370
Tolueno	591,8	4,100

20 El dióxido de carbono es un fluido supercrítico preferido para la extracción de componentes activos a partir de la adelfa. Su temperatura crítica es de 31,06 °C, su presión crítica es de 7,383 MPa, y su densidad crítica es de 0,460 g/cm<sup>3</sup>. Sin embargo, se contempla que otros compuestos, o mezclas de los mismos, se pueden usar en un procedimiento de extracción con SCF para oleandrina.

25 En algunas realizaciones, se incluye un codisolvente o modificador en el fluido supercrítico. Los modificadores poseen por lo general una volatilidad que varía entre la del fluido supercrítico y la del compuesto que se está extrayendo, y deben ser miscibles con el fluido supercrítico. En algunas realizaciones, el modificador es un líquido en las condiciones ambientales. A modo de ejemplo y sin limitación, se puede seleccionar un modificador del grupo que consiste en etanol, metanol, propanol, agua, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, etc. (Véase la tabla anterior). Para la extracción de componentes farmacológicamente activos de la adelfa, el etanol es un modificador particularmente adecuado. Éste se puede usar en una relación de 35 a 75 kg de disolvente etanol por kg de biomasa aunque la relación preferente es de 30 55 kg de disolvente por kg de material de biomasa. Un procedimiento de extracción ejemplo para la extracción de oleandrina con SCF a partir de *Nerium oleander* se puede llevar a cabo como sigue o como se detalla en el Ejemplo 1. El material vegetal triturado de partida se combina con el dióxido de carbono en un extractor. Se emplea CO<sub>2</sub> puro, o una mezcla del mismo con uno o más modificadores, como disolvente supercrítico. La extracción se lleva a cabo a una presión de 28 MPa o de 27 a 32 MPa, y a una temperatura de 50 °C o de 40 a 60 °C. La relación de disolvente a materia prima de partida es preferentemente 50:1 o de 45:1 a 60:1 en base al peso del disolvente y la materia prima.

40 En otro procedimiento de extracción ejemplar, se añade al material vegetal de partida dióxido de carbono supercrítico que comprende además etanol como modificador en un extractor (véase el Ejemplo 1). La extracción se lleva a cabo a una presión de 28 MPa (o de 27 a 32 MPa), y a una temperatura de 50 °C o 40 a 60 °C. La relación de disolvente y modificador a materia prima de partida es preferentemente de 40 a 45 a 1, en base al peso del disolvente y el modificador combinados y de la materia prima. El modificador etanol se evapora seguidamente mediante el uso de vacío.

Después de la extracción se lleva a cabo la separación. En algunas realizaciones ejemplares, el disolvente supercrítico, con o sin un modificador, en combinación con el material de partida disuelto, se hace pasar a través de un dispositivo separador que disminuye la presión y temperatura de la mezcla disolvente hasta que el extracto que contiene los componentes activos se separa y se recupera.

5 El extracto es una mezcla de compuestos farmacológicamente activos, tales como oleandrina y otros glucósidos cardíacos, polisacáridos y otro material vegetal. El extracto rico en oleandrina obtenido por el procedimiento con SCF es un semisólido viscoso sustancialmente insoluble en agua a temperatura ambiente. El extracto obtenido con SCF comprende muchos componentes diferentes que poseen una diversidad de intervalos diferentes de solubilidad en agua. El extracto de oleandrina de un procedimiento con fluido supercrítico contiene, en peso, un intervalo teórico de 0,9% a 2,5% de oleandrina. Se han obtenido extractos de SCF que comprenden cantidades variables de oleandrina. En una realización, el extracto obtenido con SCF comprende aproximadamente 2% en peso de oleandrina. El resto del extracto semisólido viscoso consiste en materiales celulósicos insolubles en agua. Los componentes polisacáridos difieren en solubilidad de la oleandrina. El extracto obtenido con agua caliente tiene diferentes propiedades que, y una composición diferente que, el extracto obtenido con SCF. El extracto obtenido con SCF contiene una concentración de 3 a 10 veces mayor de oleandrina que el extracto obtenido con agua caliente. Esto se confirmó por análisis HPLC y también por CL/EM/EM (cromatografía de masas en tándem).

20 El extracto obtenido con agua caliente de la técnica anterior se comparo con el extracto obtenido con SCF de la invención. La FIG. 1A representa un cromatograma HPLC para cada extracto obtenido con agua caliente de la técnica anterior, y la FIG. 1B representa un cromatograma HPLC para cada extracto obtenido con SCF de la invención. El análisis se llevó a cabo como se detalla en el Ejemplo 11. El pico a 17,6 min se identifica como oleasida A. El pico a 29,9 min se identifica como oleandrina. Los cromatogramas se obtuvieron inyectando muestras del extracto a una concentración de 10 mg de extracto/ml de tampón de HPLC. Los datos para el extracto obtenido con agua caliente se obtuvieron usando un volumen de inyección de 30 µl y los datos para el extracto obtenido con SCF se obtuvieron usando un volumen de inyección de 10 µl. Las muestras ensayadas son las siguientes:

Extracto	Oleasida (%)	Oleandrina (%)
Agua caliente	0,094	0,17
SCF	0,73	2,68

25 Los dos extractos difieren sustancialmente en su concentración de oleandrina, oleasida A y en la composición y cantidades relativas del resto de sus diversos componentes que no se han identificado en el presente documento. La composición de oleandrina aumentó 15 veces debido al procedimiento de extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico. Como posible beneficio de tratamiento clínico, se necesitará una cantidad mucho menor de extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico para conseguir una actividad y eficacia similares comparadas con el extracto obtenido con agua caliente. Como resultado, es de esperar que el extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico proporcione una eficacia terapéutica máxima y supere los inconvenientes de sobredosificación del extracto obtenido con agua caliente con el fin de conseguir un efecto terapéutico similar.

35 Los extractos también difieren en sus comportamientos relativos como se determina por la eficacia contra varias líneas celulares tumorales (Ejemplo 10). Se prepararon muestras que contenían oleandrina para que contuvieran la misma cantidad de oleandrina aunque la concentración de oleandrina en cada muestra varió debido a las diferencias en la concentración de los extractos. Los datos obtenidos se resumen en la tabla siguiente.

FÁRMACO	Células BRO de melanoma humano (CI <sub>50</sub> , µM)	Células PANC-1 de cáncer de páncreas humano (CI <sub>50</sub> , µM)
Oleandrina	0,017*	0,01
Extracto obtenido en agua caliente	0,052	0,03
Extracto obtenido en CO <sub>2</sub> supercrítico	0,007	0,004

\*Las CI<sub>50</sub> de compuestos ensayados se presentan como concentración de oleandrina micromolar (µM) en los extractos. Es decir, los datos representan la concentración de oleandrina como compuesto libre o como parte de un extracto que es necesaria para inhibir en un 50% el crecimiento o la proliferación del crecimiento de células tumorales comparada con las células sin tratar.

40 Como se muestra en la tabla anterior, el valor de la CI<sub>50</sub> del extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico fue solo el 50% del de la oleandrina sola tanto en células Panc-1 como BRO, lo que sugiere que el extracto de adelfa obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico es al menos el doble de fuerte (más potente) que la oleandrina sola en lo que se refiere a la inhibición del crecimiento de células Panc-1 o BRO. En comparación, el extracto obtenido con agua caliente fue el menos potente



entre las entidades ensayadas. Los datos demuestran una potente citotoxicidad contra líneas celulares tumorales humanas por oleandrina así como por los extractos con la potencia relativa como sigue: extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico > oleandrina > extracto obtenido con agua caliente. Estos datos implican que la toxicidad del extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico se debe de forma probable a la presencia de al menos otro componente farmacológicamente activo en el extracto obtenido con SCF además de oleandrina y que la potencia del extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico es mucho mayor (7,4 veces) que la del extracto obtenido con agua caliente. Los datos demuestran claramente la mejora sustancial en la eficacia del extracto obtenido con SCF con respecto al extracto obtenido con agua caliente e incluso con respecto a oleandrina sola. La mejora en la eficacia superó la mejora esperada que podría haberse obtenido basándose únicamente en la mayor concentración de oleandrina en el extracto obtenido con SCF.

La fosforilación de la serina/treonina cinasa conocida como Akt proporciona células tumorales con una capacidad mejorada de supervivencia. La mayor actividad de Akt promueve la supervivencia de células tumorales que normalmente sufrirían muerte por apoptosis. Además, pAkt está implicada en la proliferación celular, angiogénesis, inestabilidad genómica e invasión y migración celular (Yoeli-Lerner M and Toker A. Akt/PKB Signaling in Cancer. *Cell Cycle* 5:603-605, 2006). Todas estas respuestas contribuyen al inicio y progresión. Otras evidencias de la importancia de la señalización de Akt en el cáncer se deducen de estudios que han detectado una sobreexpresión e hiperactivación (mediada por fosforilación) de Akt en una amplia diversidad de tumores en humanos, y esto se asocia con frecuencia a un mal pronóstico. También se compararon las actividades relativas del extracto obtenido con agua caliente y con SCF sobre las proteínas de señalización celular críticas en células de cáncer de páncreas humano (Panc-1). Los datos (FIG. 3) demuestran una menor activación (la reducción dependiente de la concentración en la expresión de la forma fosforilada kAkt) de la proteína cinasa Akt y una mayor activación de la vía de la MAPK/ERK (proteína cinasa activada por mitógenos/cinasa regulada por señal extracelular) (aumento dependiente de la concentración en la forma fosforilada pERK). Tanto la oleandrina como el extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico fueron capaces de inhibir la PI3 cinasa originando la reducción de la fosforilación de Akt en células Panc-1, mientras que el extracto obtenido con agua caliente no mostró esta actividad. Además, la expresión de pERK se redujo drásticamente en células tratadas con oleandrina o con extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico, pero no en las células tratadas con extracto obtenido con agua caliente. La capacidad relativa del extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico para inhibir la expresión de pAkt es mucho mayor que la de oleandrina o la del extracto de *Nerium oleander* obtenido con agua caliente. Dado que se ha asociado fosfo-Akt con supervivencia de células cancerosas y mayor resistencia a fármacos y a la radiación de células cancerosas, la inhibición de pAkt conduciría a inhibir la proliferación de células cancerosas. Por tanto, estos resultados sugieren que el extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico posee un mecanismo muy similar de la inhibición de la proliferación de células Panc-1 al suprimir la expresión de pAkt y aumentar la expresión de pERK, pero el efecto es mucho más potente que el de la oleandrina sola. Los autores no observaron cambios similares en células tratadas con extracto obtenido con agua caliente. Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para inhibir o reducir el grado de fosforilación de Akt en una célula cancerosa tratando las células con una cantidad eficaz de extracto obtenido con SCF de la invención. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de extracto es una cantidad equivalente a la que contiene un equivalente de al menos 5 nM, aunque se considera útil un intervalo de 5 a 50 nM. Dicha concentración de extracto supercrítico será de utilidad en términos de inhibir la proliferación de células tumorales así como la migración y metástasis de las células tumorales. Además, la inhibición de pAkt prevendrá la angiogénesis y, por ello, la proliferación de células tumorales mediante la inhibición del desarrollo de aporte de sangre y nutrientes al tumor en crecimiento.

La divulgación también proporciona un procedimiento para potenciar la expresión de pERK (cinasa regulada por señales extracelulares; ERK) en una célula cancerosa tratando la célula con una cantidad eficaz de extracto obtenido con SCF de la invención. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de extracto es al menos 5 nM aunque se considera de utilidad un intervalo de 5 nM a 50 nM. La activación de ERK mediante fosforilación se requiere para la inducción de muerte autofágica de células tumorales y conduce además a la inducción de p21, una proteína implicada en la interrupción del ciclo celular (inhibición de proliferación de células tumorales).

La divulgación también proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de células cancerosas mediante el tratamiento de las células con una cantidad eficaz de extracto obtenido con SCF de la invención.

El efecto de oleandrina, el extracto obtenido con agua caliente y con SCF sobre los cambios del ciclo celular de células PANC-1 tratadas con ellos se evaluó durante un período de 24 horas. Se trataron células PANC-1 con 25 nM de oleandrina sola o con la cantidad de extracto obtenido con agua caliente o extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico de adelfa que era equivalente a 25 nM de oleandrina durante 24 horas. Se llevó a cabo el análisis del ciclo celular por citometría de flujo. La división celular consistía en dos procesos consecutivos, caracterizados fundamentalmente por replicación de ADN y luego segregación de los cromosomas replicados en dos células separadas. La replicación del ADN se produce en una parte específica de la fase S denominada interfase. La fase S está precedida por una discontinuidad denominada G1 durante la cual la célula se prepara para la síntesis del ADN. Esta va seguida por una discontinuidad denominada G2 durante la cual la célula se prepara para la mitosis. A continuación esta va seguida de la fase de mitosis, o fase M. Las fases G1, S, G2 y M son las subdivisiones tradicionales del ciclo celular convencional. Las células que están en un bloque G2/M tal como el que es inducido por extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico no pueden sufrir división. Los se datos resumen en la tabla siguiente.

Compuestos	fase G1	fase S	fase G2/M
Control	37,0	47,7	15,4
Oleandrina	30,5	43,3	26,2
Extracto obtenido con agua caliente	33,0	38,8	23,2
Extracto obtenido con CO <sub>2</sub> supercrítico	30,1	40,2	29,7

Los datos se expresan como porcentajes relativos de células en una fase determinada del ciclo celular.

Los datos demuestran que oleandrina, así como los otros dos extractos de adelfa inhiben toda la proliferación de células panc-1 provocando la detención de las células en la fase G<sub>2</sub>/M. De nuevo, el extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico en una concentración similar conduce a una detención en la fase G<sub>2</sub>/M más potente comparada con oleandrina sola o con el extracto obtenido con agua caliente.

En base a los datos del presente documento, los autores de la presente invención han demostrado que el extracto obtenido con CO<sub>2</sub> supercrítico se puede formular de forma específica para conseguir un nivel útil de biodisponibilidad oral. No existen tales datos disponibles de la absorción oral del extracto obtenido con agua caliente de la técnica anterior.

Como se pone de manifiesto por los datos del presente documento, el extracto obtenido con SCF comprende una mezcla de diversos componentes. Algunos de estos componentes incluyen oleandrina, oleasida A, oleandrigenina, neirtalosida y odorosa (Wang X, Plomley JB, Newman RA and Cisneros A. LC/MS/MS analyses of an oleander extract for cancer treatment. *Alanalytical Chem.* 72: 3547-3552, 2000) y otros componentes sin identificar. Los componentes no identificados extraíbles con SCF del extracto obtenido con SCF parecen incluir al menos otro componente farmacológicamente activo que contribuye a la eficacia de la oleandrina en el extracto obtenido con SCF. El al menos otro componente extraíble con SCF actúa de un modo aditivo o sinérgico con la oleandrina proporcionando la eficacia observada.

Se les pide a pacientes que se someten a una pauta terapéutica con el extracto obtenido con agua caliente que se autoadministren una inyección intramuscular de gran tamaño diaria. Los profesionales que han puesto en práctica la presente invención en un unidad clínica podrían esperar un mayor cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes con una pauta de tratamiento cuando se compara con la de una vía de administración intramuscular. Los profesionales también podrían esperar una mayor aceptación (en términos de cumplimiento terapéutico) de la vía de administración oral de sujetos durante tratamientos de larga duración cuando se compara con la vía de administración intramuscular por inyección intramuscular. Los profesionales también podrían esperar una capacidad mejorada para valorar la dosis del extracto obtenido con SCF al compararlo con el extracto obtenido con agua caliente puesto que el extracto obtenido con agua caliente presenta limitaciones determinadas por el volumen de la inyección de gran tamaño. En lo que se refiere al conocimiento de los autores de la presente invención, no existen tales limitaciones en la presente invención.

La formulación y composición farmacéutica de la invención comprende un extracto obtenido con SCF de especies de *Nerium* y una cantidad solubilizadora del extracto de solubilizador. Tal como se usa en el presente documento, el término "solubilizador" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, que ayuda a la disolución, emulsión o dispersión de uno o más componentes, al menos de oleandrina, del extracto obtenido con SCF en un entorno acuoso. Un solubilizador comprende uno, dos, tres o más materiales seleccionados del grupo que consiste en un codisolvente soluble (miscible) en agua, un codisolvente insoluble (inmiscible) en agua, un antioxidante, un vehículo líquido, un tensioactivo y una combinación de los mismos. Solubilizadores ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, los compuestos divulgados en la patente de Estados Unidos nº 6,451,339. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad solubilizadora del extracto" se refiere a una cantidad de solubilizador suficiente para disolver al menos una porción sustancial (al menos 5% en peso o al menos 25% en peso o al menos 50% en peso) del extracto cuando la composición farmacéutica se coloca en un medio acuoso durante un período de tiempo suficiente, por ejemplo, al menos 10, al menos 20 o al menos 30 minutos. El solubilizador puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco o más excipientes. El solubilizador puede servir como "agente solubilizador" lo que significa que un compuesto, o mezcla de compuestos, ayuda en la disolución de uno o más componentes, al menos de oleandrina u otro agente farmacológicamente activo, del extracto obtenido con SCF en un entorno acuoso. El solubilizador puede servir como "agente emulsionante" lo que significa que un compuesto, o mezcla de compuestos, ayuda en la emulsión de uno o más componentes, al menos de oleandrina u otro agente farmacológicamente activo, del extracto obtenido con SCF en un entorno acuoso.

Se apreciará que un compuesto del presente documento podría poseer una o más funciones en la formulación de la invención. Por ejemplo, un compuesto podría servir como tensioactivo y como disolvente miscible en agua, o como tensioactivo y como disolvente inmiscible en agua.

Combinaciones ejemplares de excipientes en el solubilizador incluyen al menos las siguientes: a) al menos un

disolvente miscible en agua, al menos un antioxidante y al menos un tensioactivo; b) al menos un disolvente miscible en agua y al menos un tensioactivo; c) al menos un disolvente inmiscible en agua, al menos un disolvente miscible en agua, al menos un antioxidante y al menos un tensioactivo; y d) otras combinaciones de dos, tres, cuatro, cinco o más excipientes.

- 5 Dependiendo de la combinación de materiales en el solubilizador, la composición farmacéutica líquida puede formar una solución, emulsión micelar, dispersión, micropartículas o dispersión sólida cuando se coloque en un entorno acuoso, tal como una solución de ensayo, o el tubo GI de un sujeto después de la administración oral.

La composición líquida puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede ser un vehículo acuoso, no acuoso, polar, no polar y/u orgánico. Vehículos líquidos incluyen, a modo de ejemplo  
10 y sin limitación, un disolvente miscible en agua, un disolvente inmiscible en agua, un tampón y mezclas de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "disolvente soluble en agua" o "disolvente miscible en agua", que son términos que se usan de modo indistinto, se refieren a un líquido orgánico que no forma una mezcla bifásica con agua o es suficientemente soluble en agua para proporcionar una mezcla disolvente acuosa que contiene al menos cinco por ciento de disolvente sin separación de fases líquidas. El disolvente es adecuado para administración a seres humanos o animales. Disolventes solubles en agua ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, PEG (poli(etilenglicol)), PEG 400 (poli(etilenglicol) que tiene un peso molecular aproximado de 400), etanol, acetona, alcanol, alcohol, éter, propilenglicol, glicerina, triacetina, poli(propilenglicol), PVP (poli(vinilpirrolidona), dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, formamida, N,N-dimetilacetamida, piridina, propanol, N-metilacetamida, butanol, solufor (2-pirrolidona), farmasolve (N-metil-2-pirrolidona).  
15

Tal como se usa en el presente documento, los términos "disolvente insoluble en agua" o "disolvente inmiscible en agua" que son términos que se usan de modo indistinto, se refieren a un líquido orgánico que forma una mezcla bifásica con agua o proporciona una separación de fases cuando la concentración de disolvente en agua supera el cinco por ciento. El disolvente es adecuado para administración a seres humanos o animales. Disolventes insolubles en agua ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, triglicéridos de cadena media/larga, aceite, aceite de ricino, aceite de maíz, vitamina E, derivado de vitamina E, ácido oleico, ácido graso, aceite de oliva, softisan 645 (Caprilato / Caprato / Etearato / hidroxí estearato adipato de diglicerilo), migliol, captex (Captex 350: Tricaprilato de glicerilo / Caprato/ Laurato triglicérido; Captex 355: Tricaprilato de glicerilo / Caprato triglicérido; Captex 355 EP / NF: Tricaprilato de glicerilo/ Caprato triglicéridos de cadena media).  
20  
25

Disolventes adecuados se enumeran en "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidance for industry Q3C *Impurities: Residual Solvents*" (1997), que formula recomendaciones acerca de qué cantidades de disolventes residuales se consideran seguras en medicamentos. Disolventes preferentes se enumeran en la clase 2 o la clase 3 de disolventes. Los disolventes de la clase 3 incluyen, por ejemplo, ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, éter terc-butilmetílico, cumeno, etanol, éter etílico, acetato de etilo, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, metil-1-butanol, metiletil cetona, metilisobutil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol o acetato de propilo.  
30  
35

Otros materiales que se pueden usar como disolventes inmiscibles en agua en la invención incluyen: Captex 100: Dicaprato de propilenglicol; Captex 200: Dicaprilato / Dicaprato de propilenglicol; Captex 200 P: Dicaprilato / Dicaprato de propilenglicol; Dicaprilocaprato de propilenglicol; Captex 300: Tricaprilato / Caprato de glicerilo; Captex 300 EP / NF: Triglicéridos de cadena media de Tricaprilato / Caprato de glicerilo; Captex 350: Tricaprilato / Caprato / Laurato de glicerilo; Captex 355: Tricaprilato / Caprato de glicerilo; Captex 355 EP / NF: Triglicéridos de cadena media de Tricaprilato / Caprato de glicerilo; Captex 500: Triacetina; Captex 500 P: Triacetina (Calidad farmacéutica); Captex 800: Di(2-etilhexanoato) de propilenglicol; Captex 810 D: Tricaprilato / Caprato / Linoleato de glicerilo; Captex 1000: Tricaprato de glicerilo; Captex CA: Triglicéridos de cadena media; Captex MCT-170: Triglicéridos de cadena media; Capmul GMO: Monooleato de glicerilo; Capmul GMO-50 EP/NF: Monooleato de glicerilo; Capmul MCM: Mono- y diglicéridos de cadena media; Capmul MCM C8: Monocaprato de glicerilo; Capmul MCM C10: Monocaprato de glicerilo; Capmul PG-8: Monocaprato de propilenglicol; Capmul PG-12: Monolaurato de propilenglicol; Caprol 10G100: Decaoleato de decaglicerol; Caprol 3GO: Monooleato de triglicerol; Caprol ET: Éster de poliglicerol de ácidos grasos mixtos; Caprol MPO: Dioleato de hexaglicerol; Caprol PGE 860: Mono-, Dioleato de decaglicerol.  
40  
45

Tal como se usa en el presente documento, un "tensioactivo" se refiere a un compuesto que comprende restos polares o hidrófilos cargados así como restos hidrófobos no polares (lipófilos); es decir, un tensioactivo es anfífilo. El término tensioactivo puede hacer referencia a un compuesto a una mezcla de compuestos. Un tensioactivo puede ser un agente solubilizador, un agente emulsionante o un agente dispersante.  
50

Un parámetro empírico usado corrientemente para caracterizar el carácter hidrófobo o hidrófilo de compuestos anfífilos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor "HLB"). Los tensioactivos con valores HLB menores son más hidrófobos y tienen mayores solubilidades en aceites, mientras que los tensioactivos con mayores valores HLB son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Usando los valores HLB como guía aproximada, se consideran por lo general tensioactivos hidrófilos los compuestos que tienen un valor HLB mayor de 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o bipolares para los cuales la escala de HLB no puede aplicarse de forma general. De igual modo, los  
55

tensioactivos hidrófobos son compuestos que tienen un valor HLB menor de 10.

Se apreciará que el valor HLB de un tensioactivo es sencillamente una guía aproximada usada para facilitar la formulación de emulsiones en el campo de la industria, la farmacia y la cosmética. Para muchos tensioactivos importantes, incluyendo varios de los tensioactivos polietoxilados, se ha informado que los valores HLB pueden variar hasta aproximadamente 8 unidades de HLB, dependiendo del procedimiento empírico elegido para determinar el valor HLB (Schott, *J. Pharm. Sciences*, 79(1), 87-88 (1990)). De igual modo, para ciertos copolímeros de bloque que contienen poli(óxido de propileno) (tensioactivos PLURONIC, BASF Corp.), los valores HLB pueden no reflejar de forma precisa la verdadera naturaleza química de los compuestos. Finalmente, los productos tensioactivos comerciales por lo general no son compuestos puros, sino que son mezclas complejas de compuestos, y el valor HLB indicado para un compuesto particular puede ser, de una forma más precisa, característico del producto comercial del cual el compuesto es un componente mayoritario. Diferentes productos comerciales que tienen el mismo componente tensioactivo primario pueden tener, y de hecho de forma típica tienen, diferentes valores HLB. Además, cabe esperar un cierto grado de variabilidad entre lotes incluso para un único producto tensioactivo comercial. Teniendo en cuenta estas dificultades intrínsecas y usando valores HLB como guía, un experto en la técnica puede identificar de forma sencilla tensioactivos que tengan un carácter hidrófilo o hidrófobo adecuado para usar en la presente invención, como se describe en el presente documento.

El tensioactivo hidrófilo puede ser cualquier tensioactivo hidrófilo adecuado para uso en composiciones farmacéuticas. Tales tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, bipolares o no iónicos, aunque se prefieren en la actualidad los tensioactivos hidrófilos. Como se ha descrito antes, estos tensioactivos hidrófilos tendrán por lo general valores HLB mayores de 10. También están dentro del ámbito de la invención mezclas de tensioactivos hidrófilos.

De igual forma, el tensioactivo hidrófobo puede ser cualquier tensioactivo hidrófobo adecuado para uso en composiciones farmacéuticas. En general, los tensioactivos hidrófobos tendrán por lo general valores HLB menores de 10. También están dentro del ámbito de la invención mezclas de tensioactivos hidrófobos.

En la elección de tensioactivos hidrófobos e hidrófilos específicos deberá tenerse en cuenta el agente terapéutico hidrófobo particular a usar en la composición, y el intervalo de polaridad apropiado para el agente terapéutico elegido, como se describe con más detalle más adelante. Con estos principios generales en consideración, es adecuada para uso en la presente invención una amplia gama de tensioactivos. Tales tensioactivos se pueden agrupar en las siguientes clases químicas generales detalladas en las siguientes Tablas. Los valores HLB dados en las Tablas siguientes representan de forma general el valor HLB que se describe por el fabricante del correspondiente producto comercial. En casos en los que se enumere más de un producto comercial, el valor HLB en las Tablas es el valor descrito para uno de los productos comerciales, una media aproximada de los valores descritos, o un valor que, a juicio de los autores de la presente invención, es más fiable. Se debe puntualizar que la invención no queda limitada a los tensioactivos de las Tablas siguientes, que muestran listas de tensioactivos disponibles representativos, pero no exclusivos.

#### 35 1. Ácidos grasos polietoxilados

Aunque el polietilenglicol (PEG) por sí mismo no actúa como tensioactivo, una diversidad de ésteres de ácidos grasos de PEG tienen propiedades tensioactivas útiles. Entre los monoésteres de ácidos grasos de PEG, los más útiles son los ésteres de ácido laurico, ácido oleico y ácido esteárico. Entre los tensioactivos de la Tabla 1, los tensioactivos hidrófilos preferentes incluyen laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20 y oleato de PEG-20. Ejemplos de tensioactivos de monoésteres de ácidos grasos polietoxilados disponibles comercialmente se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Tensioactivos de monoéster de ácido graso de PEG

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Monolaurato de PEG 4-100	Serie Crodet L (Croda)	>9
Monooleato de PEG 4-100	Serie Crodet O (Croda)	>8
Monoestearato de PEG 4-100	Serie Crodet S (Croda), Serue Myrj (Atlas/ICI)	>6
Diesterato de PEG 400	Serie Cithrol 4DS (Croda)	>10
Monolaurato de PEG 100, 200, 300	Serie Cithrol ML (Croda)	>10
Monooleato de PEG 100, 200, 300	Serie Cithrol MO (Croda)	>10
Dioleato de PEG 400	Serie Cithrol 4DO (Croda)	>10
Monoestearato de PEG 400-1000	Serie Cithrol MS (Croda)	>10
Estearato de PEG-1	Nikkol MYS-1EX (Nikko), Coster K1 (Condea)	2
Estearato de PEG-2	Nikkol MYS-2 (Nikko)	4

(continuación)

## Tensioactivos de monoéster de ácido graso de PEG

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Oleato de PEG-2	Nikkol MYO-2 (Nikko)	4,5
Laurato de PEG-4	Mapeg 200 ML (PPG), Kessco PEG 200 ML (Stepan), LIPOPEG 2L (LIPO Chem.)	9,3
Oleato de PEG-4	Mapeg 200 MO (PPG), Kessco PEG200 MO (Stepan)	8,3
Estearato de PEG-4	Kessco PEG 200 MS (Stepan), Hodag 20 S (Calgene), Nikkol MYS-4 (Nikko)	6,5
Estearato de PEG-5	Nikkol TMGS-5 (Nikko)	9,5
Oleato de PEG-5	Nikkol TMGO-5 (Nikko)	9,5
Oleato de PEG-6	Algon OL 60 (Auschem SpA), Kessco PEG 300 MO (Stepan), Nikkol MYO-6 (Nikko), Emulgante A6 (Condea)	8,5
Oleato de PEG-7	Algon OL 70 (Auschem SpA)	10,4
Laurato de PEG-6	Kessco PEG300 ML (Stepan)	11,4
Laurato de PEG-7	Lauridac 7 (Condea)	13
Estearato de PEG-6	Kessco PEG300 MS (Stepan)	9,7
Laurato de PEG-8	Mapeg 400 ML (PPG), LIPOPEG 4DL (Lipo Chem.)	13
Oleato de PEG-8	Mapeg 400 MO (PPG), Emulgante A8 (Condea)	12
Estearato de PEG-8	Mapeg 400 MS (PPG), Myrj 45	12
Oleato de PEG-9	Emulgante A9 (Condea)	>10
Estearato de PEG-9	Cremophor S9 (BASF)	>10
Laurato de PEG-10	Nikkol MYL-10 (Nikko), Lauridac 10 (Croda)	13
Oleato de PEG-10	Nikkol MYO-10 (Nikko)	11
Estearato de PEG-10	Nikkol MYS-10 (Nikko), Coster K100 (Condea)	11
Laurato de PEG-12	Kessco PEG 600 ML (Stepan)	15
Oleato de PEG-12	Kessco PEG 600 MO (Stepan)	14
Ricinoleato de PEG-12	(CAS #9004-97-1)	>10
Estearato de PEG-12	Mapeg 600 MS (PPG), Kessco PEG 600 MS (Stepan)	14
Estearato de PEG-15	Nikkol TMGS-15 (Nikko), Koster K15 (Condea)	14
Oleato de PEG-15	Nikkol TMGO-15 (Nikko)	15
Laurato de PEG-20	Kessco PEG 1000 ML (Stepan)	17
Oleato de PEG-20	Kessco PEG 1000 MO (Stepan)	15
Estearato de PEG-20	Mapeg 1000 MS (PPG), Kessco PEG 1000 MS (Stepan), Myrj 49	16
Estearato de PEG-25	Nikkol MYS-25 (Nikko)	15
Laurato de PEG-32	Kessco PEG 1540 ML (Stepan)	16
Oleato de PEG-32	Kessco PEG 1540 MO (Stepan)	17
Estearato de PEG-32	Kessco PEG 1540 MS (Stepan)	17
Estearato de PEG-30	Myrj 51	>10
Laurato de PEG-40	Crodet L40 (Croda)	17,9
Oleato de PEG-40	Crodet 040 (Croda)	17,4
Estearato de PEG-40	Myrj 52, Emerest 2715 (Henkel), Nikkol MYS-40 (Nikko)	>10
Estearato de PEG-45	Nikkol MYS-45 (Nikko)	18
Estearato de PEG-50	Myrj 53	>10
Estearato de PEG-55	Nikkol MYS-55 (Nikko)	18
Oleato de PEG-100	Crodet O-100 (Croda)	18,8
Estearato de PEG-100	Myrj 59, Arlacel 165 (ICI)	19
Oleato de PEG-200	Albunol 200 MO (Taiwan Surf.)	>10
Oleato de PEG-400	LACTOMUL (Henkel), Albunol 400 MO (Taiwan Surf.)	>10
Oleato de PEG-600	Albunol 600 MO (Taiwan Surf.)	>10

2. Diésteres de ácidos grasos de PEG

Los diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol también son adecuados para uso como tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Entre los tensioactivos de la Tabla 2, se prefieren los tensioactivos hidrófilos, incluyendo dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. En la Tabla 2 se muestran diésteres de ácidos grasos de PEG representativos.

TABLA 2

Tensioactivos de diéster de ácido graso de PEG		
Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Dilaurato de PEG-4	Mapeg 200 DL (PPG), Kessco PEG 200 DL (Stepan), LIPOPEG 2-DL (Lipo Chem.)	7
Dioleato de PEG-4	Mapeg 200 DO (PPG)	6
Diestearato de PEG-4	Kessco 200 DS (Stepan)	5
Dilaurato de PEG-6	Kessco PEG 300 DL (Stepan)	9,8
Dioleato de PEG-6	Kessco PEG 300 DO (Stepan)	7,2
Diestearato de PEG-6	Kessco PEG 300 DS (Stepan)	6,5
Dilaurato de PEG-8	Mapeg 400 DL (PPG), Kessco PEG 400 DL (Stepan), LIPOPEG 4 DL (Lipo Chem.)	11
Dioleato de PEG-8	Mapeg 400 DO (PPG), Kessco PEG 400 DO (Stepan), LIPOPEG 4 DO (Lipo Chem.)	8,8
Diestearato de PEG-8	Mapeg 400 DS (PPG), CDS 400 (Nikkol)	11
Dipalmitato de PEG-10	Polyaldo 2PKFG	>10
Dilaurato de PEG-12	Kessco PEG 600 DL (Stepan)	11,7
Diestearato de PEG-12	Kessco PEG 600 DS (Stepan)	10,7
Dioleato de PEG-12	Mapeg 600 DO (PPG), Kessco 600 DO (Stepan)	10
Dilaurato de PEG-20	Kessco PEG 1000 DL (Stepan)	15
Dioleato de PEG-20	Kessco PEG 1000 DO (Stepan)	13
Diestearato de PEG-20	Kessco PEG 1000 DS (Stepan)	12
Dilaurato de PEG-32	Kessco PEG 1540 DL (Stepan)	16
Dioleato de PEG-32	Kessco PEG 1540 DO (Stepan)	15
Diestearato de PEG-32	Kessco PEG 1540 DS (Stepan)	15
Dioleato de PEG-400	Cithrol 4DO series (Croda)	>10
Diestearato de PEG-400	Cithrol 4DS series (Croda)	>10

3. Mezclas de mono- y diésteres de ácidos grasos de PEG

En general, las mezclas de tensioactivos también son útiles en la presente invención, incluyendo mezclas de dos o más productos tensioactivos comerciales. Varios ésteres de ácidos grasos de PEG se comercializan como mezclas de mono- y diésteres. Mezclas tensioactivas representativas se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Mezclas de mono- y diésteres de ácidos grasos de PEG		
Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Mono, dilaurato de PEG	Kessco PEG 200-6000, mono, dilaurato (Stepan)	N/D
Mono, dioleato de PEG 4-150	Kessco PEG 200-6000, mono, dioleato (Stepan)	N/D
Mono, diestearato de PEG 4-150	Kessco PEG 200-6000, mono, diestearato (Stepan)	N/D

4. Ésteres de ácidos grasos de glicerol y polietilenglicol

En la Tabla 4 se muestran ésteres de ácidos grasos de PEG y glicerol adecuados. Entre los tensioactivos de la Tabla, los tensioactivos hidrófilos preferentes son laurato de glicerilo y PEG-20, laurato de glicerilo y PEG-30, laurato de glicerilo y PEG-40, oleato de glicerilo y PEG-20 y oleato de glicerilo y PEG-30.

TABLA 4  
Ésteres de ácidos grasos de glicerol y PEG

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Laurato de glicerilo y PEG-20	Tagat L (Goldschmidt)	16
Laurato de glicerilo y PEG-30	Tagat L2 (Goldschmidt)	16
Laurato de glicerilo y PEG-15	Serie Glycerox L (Croda)	15
Estearato de glicerilo y PEG-40	Serie Glycerox L (Croda)	15
Estearato de glicerilo y PEG-20	Capmul EMG (ABITEC), Aldo MS-20 KFG (Lonza)	13
Oleato de glicerilo y PEG-20	Tagat O (Goldschmidt)	>10
Oleato de glicerilo y PEG-30	Tagat O2 (Goldschmidt)	>10

#### 5. Productos de transesterificación de alcoholes y aceites

Se puede preparar un gran número de tensioactivos de diferentes grados de carácter hidrófobo o hidrófilo mediante la reacción de alcoholes o polialcoholes con una diversidad de aceites naturales y/o hidrogenados. Lo más corriente, los aceites usados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque o aceite de almendras. Alcoholes preferentes incluyen glicerol, sorbitol y pentaeritritol. Entre estos tensioactivos transesterificados de alcohol y aceite, los tensioactivos hidrófilos preferentes son aceite de ricino y PEG-35 (Incrocas-35), aceite de ricino hidrogenado y PEG-40 (Cremophor RH 40), trioleato de PEG-25 (TAGAT TO), glicéridos de maíz y PEG-60 (Crovol M70), aceite de almendras y PEG-60 (Crovol A70), aceite de semilla de palma y PEG-40 (Crovol PK70), aceite de ricino y PEG-50 (Emalex C-50), aceite de ricino hidrogenado y PEG-50 (Emalex HC-50), glicéricos de ácido caprílico/cáprico y PEG-8 (Labrasol) y glicéridos de ácido caprílico/cáprico y PEG-6 (Softigen 767). Tensioactivos hidrófobos preferentes en esta clase incluyen aceite de ricino hidrogenado y PEG-5, aceite de ricino hidrogenado y PEG-7, aceite de ricino hidrogenado y PEG-9, aceite de maíz y PEG (Labrifil M 2125 CS), aceite de almendras y PEG-6 (Labrifil M 1944 CS), aceite de oliva y PEG-6 (Labrifil M 1980 CS), aceite de cacahuete y PEG-6 (Labrifil M 1969 CS), aceite de semilla de palma hidrogenado y PEG-6 (Labrifil M 2130 BS), trioleina y PEG-6 (Labrifil b M 2735 CS), aceite de maíz y PEG-8 (Labrifil WL 2609 BS), glicéridos de maíz y PEG-20 (Crovel M40) y glicéridos de almendras y PEG-20 (Crovel A40). Se ha indicado que los dos últimos tensioactivos tienen valores HLB de 10, que por lo general se considera que es la frontera aproximada entre los tensioactivos hidrófilos e hidrófobos. Para los propósitos de la presente invención, se considera que estos dos tensioactivos son hidrófobos. Tensioactivos representativos de esta clase adecuados para uso en la presente invención son los mostrados en la Tabla 5.

TABLA 5  
Productos de transesterificación de aceites y alcoholes

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Aceite de ricino y PEG-3	Nikkol CO-3 (Nikko)	3
Aceite de ricino y PEG-5, 9 y 16	ACCONON CA series (ABITEC)	6-7
Aceite de ricino y PEG-20	Emalex C-20 (Nihon Emulsion), Nikkol CO-20	11
Aceite de ricino y PEG-23	Emulgante EL23	>10
Aceite de ricino y PEG-30	Emalex C-30 (Nihon Emulsion), Alkamuls EL 620 (Rhone-Poulenc), Incrocas 30 (Croda)	11
Aceite de ricino y PEG-35	Cremophor EL and EL-P (BASF), Emulphor EL, Incrocas-35 (Croda), Emulgin RO 35 (Henkel)	N/A
Aceite de ricino y PEG-38	Emulgante EL 65 (Condea)	
Aceite de ricino y PEG-40	Emalex C-40 (Nihon Emulsion), Alkamuls EL 719 (Rhone-Poulenc)	13
Aceite de ricino y PEG-50	Emalex C-50 (Nihon Emulsion)	14
Aceite de ricino y PEG-56	Eumulgin PRT 56 (Pulcra SA)	>10
Aceite de ricino y PEG-60	Nikkol CO-60TX (Nikko)	14
Aceite de ricino y PEG-100	Thornley	>10
Aceite de ricino y PEG-200	Eumulgin PRT 200 (Pulcra SA)	>10
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-5	Nikkol HCO-5 (Nikko)	6
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-7	Simusol 989 (Seppic), Cremophor WO7 (BASF)	6
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-10	Nikkol HCO-10 (Nikko)	6,5
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-20	Nikkol HCO-20 (Nikko)	11

(continuación)

## Productos de transesterificación de aceites y alcoholes

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-25	Simulsol 1292 (Seppic), Cerex ELS 250 (Auschem SpA)	11
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-30	Nikkol HCO-30 (Nikko)	11
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-40	Cremophor RH 40 (BASF), Croduret (Croda), Emulgin HRE 40 (Henkel)	13
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-45	Cerex ELS 450 (Auschem Spa)	14
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-50	Emalex HC-50 (Nihon Emulsion)	14
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-60	Nikkol HCO060 (Nikko); Cremophor RH 60 (BASF)	15
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-80	Nikkol HCO-80 (Nikko)	15
Aceite de ricino hidrogenado y PEG-100	Nikkol HCO-100 (Nikko)	17
Aceite de maíz y PEG-6	Labrafil M 2125 CS (Gattefosse)	4
Aceite de almendras y PEG-6	Labrafil M 1966 CS (Gattefosse)	4
Aceite de semilla de albaricoque y PEG-6	Labrafil M 1944 CS (Gattefosse)	4
Aceite de oliva y PEG-6	Labrafil M 1980 CS (Gattefosse)	4
Aceite de cacahuete y PEG-6	Labrafil M 1969 CS (Gattefosse)	4
Aceite de palma hidrogenado y PEG-6	Labrafil M 2130 BS (Gattefosse)	4
Aceite de semilla de palma y PEG-6	Labrafil M 2130 CS (Gattefosse)	4
Trioleina y PEG-6	Labrafil M 2735 CS (Gattefosse)	4
Aceite de maíz y PEG-8	Labrafil WL 2609 BS (Gattefosse)	6-7
Glicéridos de maíz y PEG-20	Crovol M40 (Croda)	10
Glicéridos de almendras y PEG-20	Crovol A40 (Croda)	10
Trioleato y PEG-25	TAGAT TO (Goldschmidt)	11
Aceite de semilla de palma y PEG-40	Crovol PK-70	>10
Glicéridos de maíz y PEG-60	Crovol M70 (Croda)	15
Glicéridos de almendras y PEG-60	Crovol A70 (Croda)	15
Glicéridos de ácido caprílico/cáprico y PEG-4	Labrafac Hydro (Gattefosse)	4-5
Glicéridos de ácido caprílico/cáprico y PEG-8	Labrasol (Gattefosse), Labrafac CM 10 (Gattefosse)	>10
Glicéridos de ácido caprílico/cáprico y PEG-6	SOFTIGEN 767 (Huls), Glycerox 767 (Croda)	19
Glicéridos de lauroilo y macrogol-32	GELUCIRE 44/14 (Gattefosse)	14
Glicéridos de estearoilo y macrogol	GELUCIRE 50/13 (Gattefosse)	13
Mono, di, tri, tetraésteres de aceites vegetales y sorbitol	Sorbitol Glyceride (Gattefosse)	<10
Tetraisoestearato de pentaeritritilo	Crodamol PTIS (Croda)	<10
Diestearato de pentaeritritilo	Albunol DS (Taiwan Surf.)	>10
Tetraoleato de pentaeritritilo	Liponate PO-4 (Lipo Chem.)	>10
Tetraestearato de pentaeritritilo	Liponate PS-4 (Lipo Chem.)	<10
Tetracaprilato/tetracaprato de pentaeritritilo	Liponate PE-810 (Lipo Chem.), Crodamol PTC (Croda)	<10
Tetraoctanoato de pentaeritritilo	Nikkol Pentarate 408 (Nikko)	

5 También se incluyen como aceites en esta categoría de tensioactivos las vitaminas oleosolubles, tales como las vitaminas A, D, E, K, etc. Así, también son tensioactivos adecuados los derivados de estas vitaminas tales como succinato de tocoferilo y PEG-100 (TPGS, disponible de Eastman).

#### 6. Ácidos grasos de poliglicerilo

10 Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol también son tensioactivos adecuados para la presente invención. Entre los ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo, los tensioactivos hidrófobos preferentes incluyen oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), dioleato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGDO) y trioleato de poliglicerilo-10. Tensioactivos hidrófobos preferentes incluyen laurato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-0) y mono,-



dioleato de poliglicerilo-10 (Caprol PEG 860). También se prefieren los polirricinoleatos de poliglicerilo (Polymuls) como tensioactivos hidrófilos e hidrófobos. Ejemplos de ésteres de poliglicerilo adecuados se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6

Ácidos grasos de poliglicerilo		
Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Estearato de poliglicerilo-2	Nikkol DGMS (Nikko)	5-7
Oleato de poliglicerilo-2	Nikkol DGMO (Nikko)	5-7
Isoestearato de poliglicerilo-2	Nikkol DGMIS (Nikko)	5-7
Oleato de de poliglicerilo-3	Caprol 3GO (ABITEC), Drewpol 3-1-O (Stepan)	6,5
Oleato de de poliglicerilo-4	Nikkol Tetraglyn 1-O (Nikko)	5-7
Estearato de poliglicerilo-4	Nikkol Tetraglyn 1-S (Nikko)	5-6
Oleato de de poliglicerilo-6	Drewpol 6-1-O (Stepan), Nikkol Hexaglyn 1-O (Nikko)	9
Laurato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-L (Nikko)	15
Oleato de de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-O (Nikko)	14
Estearato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-S (Nikko)	12
Ricinoleato de poliglicerilo-6	Nikkol Hexaglyn PR-15 (Nikko)	>8
Linoleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-LN (Nikko)	12
Pentaoleato de poliglicerilo-6	Nikkol Hexaglyn 5-O (Nikko)	<10
Dioleato de poliglicerilo-3	Cremophor GO32 (BASF)	<10
Diestearato de poliglicerilo-3	Cremophor GS32 (BASF)	<10
Pentaoleato de poliglicerilo-4	Nikkol Tetraglyn 5-O (Nikko)	<10
Dioleato de poliglicerilo-6	Caprol 6G20 (ABITEC); Hodag PGO-62, (Calgene) PLUROL OLEIQUE CC 497 (Gattefosse)	8,5
Dioleato de poliglicerilo-2	Nikkol DGDO (Nikko)	7
Trioleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 3-O (Nikko)	7
Pentaoleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 5-O (Nikko)	3,5
Septaoleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 7-O (Nikko)	3
Tetraoleato de poliglicerilo-10	Caprol 10G40 (ABITEC; Hodag PGO-62 (CALGENE), Drewpol 10-4-O (Stepan)	
Decaisoestearato de poliglicerilo-10	(Nikkol Decaglyn 10-IS (Nikko)	<10
Deaoleato de poliglicerilo-10	Drewpol 10-10-O (Stepan), Caprol 10G100 (ABITEC), Nikkol Decaglyn 10-O	3,5
Mono, dioleato de poliglicerilo-10	Caprol PGE 860 (ABITEC)	11
Polirricinoleato de poliglicerilo	Polymuls (Henkel)	3-20

### 7. Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

- 5 Los ésteres de ácidos grasos y propilenglicol son tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. En esta clase de tensioactivos, los tensioactivos hidrófobos preferentes incluyen monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC), ricinoleato de propilenglicol (Propymuls), monooleato de propilenglicol (Myverol P-06), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Captex 200) y dioctanoato de propilenglicol (Captex 800). Ejemplos de tensioactivos de esta clase se dan en la Tabla 7.

TABLA 7

### Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Monocaprilato de propilenglicol	Capryol 90 (Gattefosse), Nikkol Sefsol 218 (Nikko)	<10
Monolaurato de propilenglicol	Lauroglycol 90 (Gattefosse), Lauroglycol FCC (Gattefosse)	<10
Oleato de propilenglicol	Lutrol OP2000 (BASF)	<10
Miristato de propilenglicol	Mirpyl	<10

(continuación)  
Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Monoestearato de propilenglicol	ADM PGME-03 (ADM), LIPO PGMS (Lipo Chem.), Aldo PGHMS (Lonza)	3-4
Hidroxil estearato de propilenglicol		<10
Ricinoleato de propilenglicol	PROPYMULS (Henkel)	<10
Isoestearato de propilenglicol		<10
Monooleato de propilenglicol	Myverof P-06 (Eastman)	<10
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Captex 200 (ABITEC), Miglyol 840 (Huls), Neobee M-20 (Stepan)	<6
Dioctanoato de propilenglicol	Captex 800 (ABITEC)	<6
Caprilato/caprato de propilenglicol	LABRAFAC PG (Gattefosse)	>6
Dilaurato de propilenglicol		>6
Diestearato de propilenglicol	Kessco PGDS (Stepan)	>6
Dicaprilato de propilenglicol	Nikkol Sefsol 228 (Nikko)	>6
Dicaprato de propilenglicol	Nikkol PDD (Nikko)	>6

8. Mezclas de ésteres de propilenglicol y glicerol

- 5 En general, también son adecuadas mezclas de tensioactivos para uso en la presente invención. En particular, mezclas de ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y ésteres de ácidos grasos de glicerol y están disponibles de forma comercial. Una mezcla preferente está formada por ésteres de ácido oleico de propilenglicol y glicerol (Arlacel 186). Ejemplos de estos tensioactivos se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

## Ésteres de ácidos grasos de glicerol/propilenglicol 7/26

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Oleico	ATMOS 300, ARLACEL 186 (ICI)	3-4
Esteárico	ATMOS 150	3-4

9. Mono- y diglicéridos

- 10 Una clase particularmente importante de tensioactivos es la clase de los mono- y diglicéridos. Estos tensioactivos son por lo general hidrófobos. Tensioactivos hidrófobos preferentes en esta clase de compuestos incluyen monooleato de glicerilo (Peceol), ricinoleato de glicerilo, laurato de glicerilo, dilaurato de glicerilo (Capmul GDL), dioleato de glicerilo (Capmul GDO), mono/dioleato de glicerilo (Capmul GMO-K), caprilato/caprato de glicerilo (Capmul MCM), mono/diglicéridos de ácido caprílico (Imwitor 988) y monoglicéridos mono- y diacetilados (Myvacet 9-45). Ejemplos de estos tensioactivos se dan en la Tabla 9.
- 15

TABLA 9

## Tensioactivos de mono y diglicéridos

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Monopalmitoleina (C16:1)	(Larodan)	<10
Monoelaidina (C18:1)	(Larodan)	<10
Monocaproina (C6)	(Larodan)	<10
Monocaprilina	(Larodan)	<10
Monocaprina	(Larodan)	<10
Monolaurina	(Larodan)	<10
Monomiristato de glicerilo (C14)	Nikkol MGM (Nikko)	3-4
Monooleato de glicerilo (C18:1)	PECEOL (Gattefosse), Hodag GMO-D, Nikkol MGO (Nikko)	3-4

(continuación)

Tensioactivos de mono y diglicéridos		
Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Monooleato de glicerilo	Serie RYLO (Danisco), serie DIMODAN (Danisco), EMULDAN (Danisco), ALDO MO FH (Lonza), Kessco GMO (Stepan), serie MONOMULS (Henkel), TEGIN O, DREWMULSE GMO (Stepan), Atlas G-695 (ICI), GMOrphic 80 (Eastman), ADM DMG-40, 70 y 100 (ADM), Myverol (Eastman)	
Monooleato/linoleato de glicerilo	OLICINI (Gattefosse)	3-4
Monolinoleato de glicerilo	Maisine (Gattefosse), MYVEROL 18-92, Myverol 18-06 (Eastman)	
Ricinoleato de glicerilo	Softigen 701 (Huls), HODAG GMR-D (Calgene), ALDO MR 6 (Lonza)	
Monolaurato de glicerilo	ALDO MLD (Lonza), Hodag GML (Calgene)	6,8
Monopalmitato de glicerilo	Emalex GMS-P (Nihon)	4
Monoestearato de glicerilo	Capmul GMS (ABITEC), Myvaplex, IMWITOR 191 (Huls), CUTINA GMS, Aldo MS (Lonza), Nikkol MGS series (Nikko)	5-9
Mono-, dioleato de glicerilo	Capmul GMO-K (ABITEC)	<10
Palmitato/estearato de glicerilo	CUTINA MD-A, ESTAGEL-G18	<10
Acetato de glicerilo	Lamegin EE (Gunau GmbH)	<10
Laurato de glicerilo	Imwitor 312 (Huls), Monoluls 90-45 (Grunau GmbH), Aldo MLD (Lonza)	4
Citrato/lactato/oleato/linoleato de glicerilo	Imwitor 375 (Huls)	<10
Caprilato de glicerilo	Imwitor 308 (Huls), Capmul MCMS (ABITEC)	5-6
Caprilato/caprato de glicerilo	Capmul MCM (ABITEC)	5-6
Mono, diglicéridos de ácido caprílico	Imwitor 988 (Huls)	5-6
Glicéridos de ácido caprílico/cáprico	Imwitor 742 (Huls)	<10
Mono- y monoglicéridos	Myvacet 9-45, Myvacet 9-40, Myvacet 9-08 (Eastman), Lamegin (Grunau)	3,8-4
Monoestearato de glicerilo	Aldo MS, Arlancel 129 (ICI), LIPO GMS	4,4
Mono, diglicéridos del ácido láctico	(Lipo Chem.), Imwitor 191 (Huls), Myvaplex (Eastman) LAMEGIN GLP (Henkel)	<10
Dicaproyina (C6)	(Larodan)	<10
Dicaprina (C10)	(Larodan)	<10
Diocanoína (C8)	(Larodan)	<10
Dimiristina (C14)	(Larodan)	<10
Dipalmitina (C16)	(Larodan)	<10
Distearina	(Larodan)	<10
Dilaurato de glicerilo (C12)	Capmul GDL (ABITEC)	3-4
Dioleato de glicerilo	Capmul GDO (ABITEC)	3-4
Ésteres de glicerilo de ácidos grasos	GELUCIRE 39/01 (Gattefosse), GELUCIRE 43/01 (Gattefosse), GELUCIRE 37/06 (Gattefosse)	6
Dipalmitoleína (C16:1)	(Larodan)	<10
1,2 y 1,3-dioleína (C18:1)	(Larodan)	<10
Dielaidina (C18:1)	(Larodan)	<10
Dilinoleína (C18:2)	(Larodan)	<10

#### 10. Esteroles y derivados de esteroles

- 5 Los esteroles y los derivados de esteroles son tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. Estos tensioactivos pueden ser hidrófilos o hidrófobos. Derivados preferentes incluyen los derivados de polietilenglicol. Un tensioactivo hidrófobo preferente en esta clase es colesterol. Un tensioactivo hidrófilo preferente en esta clase es éter de

PEG-24 y colesterol (Solulan C-24). Ejemplos de estos tensioactivos se muestran en la Tabla 10.

TABLA 10

## Tensioactivos de esterol y derivados de esterol

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Colesterol, sitosterol, lanosterol		<10
Éter de PEG-24 y colesterol	Solulan C-24 (Amerchol)	>10
Éter de PEG-30 y colestanol	Nikkol DHC (Nikko)	>10
Fitosterol	GENEROL series (Henkel)	<10
PEG-25 y fitoesterol	Nikkol BPSH-25 (Nikko)	>10
PEG-5 y esterol de soja	Nikkol BPS-5 (Nikko)	<10
PEG-10 y esterol de soja	Nikkol BPS-10 (Nikko)	<10
PEG-20 y esterol de soja	Nikkol BPS-20 (Nikko)	<10
PEG-30 y esterol de soja	Nikkol BPS-30 (Nikko)	>10

11. Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitán

5 Hay disponibles una diversidad de ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitán y son adecuados para uso como tensioactivos en la presente invención. En general, estos tensioactivos son hidrófilos, aunque se pueden usar algunos tensioactivos hidrófobos de esta clase. Entre los ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitán, los tensioactivos hidrófilos preferentes incluyen monolaurato de PEG-20 sorbitán (Tween-20), monoestearato de PEG-20 sorbitán (Tween-60) y monooleato de PEG-20 sorbitán (Tween-80). Ejemplos de estos tensioactivos se muestran en la Tabla 11.

TABLA 11

## Ésteres de ácidos grasos de PEG-Sorbitán

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Laurato de PEG-10 sorbitán	Liposorb L-10 (Lipo Chem.)	>10
Monolaurato de PEG-20 sorbitán	Tween-20 (Atlas/ICI), Crillet 1 (Croda), DACOL MLS 20 (Condea)	17
Monolaurato de PEG-4 sorbitán	Tween-21 (Atlas/ICI), Crillet 11 (Croda)	13
Monolaurato de PEG-80 sorbitán	Hodag PSML-80 (Calgene); T-Maz 28	>10
PEG-6 sorbitán	Nikkol GL-1 (Nikko)	16
Monopalmitato de PEG-20 sorbitán	Tween 40 (Atlas/ICI), Crillet 2 (Croda)	16
Monoestearato de PEG-20 sorbitán	Tween-60 (Atlas/ICI), Crillet 3 (Croda)	15
Monoestearato de PEGA sorbitán	Tween-61 (Atlas/ICI), Crillet 31 (Croda)	9,6
Monoestearato de PEG-8 sorbitán	DACOL MSS (Condea)	>10
Monoestearato de PEG-6 sorbitán	Nikkol TS 106 (Nikko)	11
Triestearato de PEG-20 sorbitán	Tween-65 (Atlas/ICI), Crillet 35 (Croda)	11
Tetraestearato de PEG-6 sorbitán	Nikkol GS-6 (Nikko)	3
Tetraestearato de PEG-60 sorbitán	Nikkol GS-460 (Nikko)	13
Monooleato de PEG-5 sorbitán	Tween-81 (Atlas/ICI), Crillet 41 (Croda)	10
Monooleato de PEG-6 sorbitán	Nikkol TO-106 (Nikko)	10
Monooleato de PEG-20 sorbitán	Tween-80 (Atlas/ICI), Crillet 4 (Croda)	15
Oleato de PEG-40 sorbitán	Emalex ET 8040 (Nihon Emulsion)	18
Trioleato de PEG-20 sorbitán	Tween-85 (Atlas/ICI), Crillet 45 (Croda)	11
Tetraoleato de PEG-6 sorbitán	Nikkol GO-4 (Nikko)	8,5
Tetraoleato de PEG-30 sorbitán	Nikkol G-430 (Nikko)	12
Tetraoleato de PEG-40 sorbitán	Nikkol GO-440 (Nikko)	13
Monoisoestearato de PEG-20 sorbitán	Tween-120 (Atlas/ICI), Crillet 6 (Croda)	>10
Hexaoleato de PEG sorbitol	Atlas G-1086 (ICI)	10
Hexastearato de PEG-6 sorbitol	Nikkol GS-6 (Nikko)	3

12. Alquil éteres de polietilenglicol

Los éteres de polialquilenglicol y alcoholes de alquilo son tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. Éteres hidrófobos preferentes incluyen oleil éter de PEG-3 (Volpo 3) y lauril éter de PEG-4 (Brij 30). Ejemplos de estos tensioactivos se muestran en la Tabla 12.

TABLA 12  
Alquil éteres de polietilenglicol

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Oleil éter de PEG-2, oleth-2	Brij 92/93 (Atlas/ICI)	4,9
Oleil éter de PEG-3, oleth-3	Volpo 3 (Croda)	<10
Oleil éter de PEG-5, oleth-5	Volpo 5 (Croda)	<10
Oleil éter de PEG-10, oleth-10	Volpo 10 (Croda), Brij 96/97 (Atlas/ICI)	12
Oleil éter de PEG-20, oleth-20	Volpo 20 (Croda), Brij 98/99 (Atlas/ICI)	15
Lauril éter de PEG-4, laureth-4	Brij 30 (Atlas/ICI)	9,7
Lauril éter de PEG-9		>10
Lauril éter de PEG-23, laureth-23	Brij 35 (Atlas/ICI)	17
Cetil éter de PEG-2	Brij 52 (ICI)	5,3
Cetil éter de PEG-10	Brij 56 (ICI)	13
Cetil éter de PEG-20	Brij 58 (ICI)	16
Estearil éter de PEG-2	Brij 72 (ICI)	4,9
Estearil éter de PEG-10	Brij 76 (ICI)	12
Estearil éter de PEG-20	Brij 78 (ICI)	1
Estearil éter de PEG-100	Brij 100 (ICI)	>10

5

13. Ésteres de azúcar

Los ésteres de azúcar son tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. Tensioactivos hidrófilos preferentes en esta clase incluyen monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa. Ejemplos de tales tensioactivos se muestran en la Tabla 13.

TABLA 13  
Tensioactivos de ésteres de azúcar

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Diestearato de sacarosa	SUCRO ESTER 7 (Gattefosse), Crodesta F-10 (Croda)	3
Diestearato/monoestearato de sacarosa	SUCRO ESTER 11 (Gattefosse), Crodesta F-110 (Croda)	12
Dipalmitato de sacarosa		7,4
Monoestearato de sacarosa	Crodesta F-160 (Croda)	15
Monopalmitato de sacarosa	SUCRO ESTER 15 (Gattefosse)	>10
Monolaurato de sacarosa	Saccharose monolaurate 1695 (Mitsubishi-Kasei)	15

10

14. Alquil fenoles de polietilenglicol

Están disponibles varios tensioactivos hidrófilos de PEG-alquilfenol, y son adecuados para uso en la presente invención. Ejemplos de estos tensioactivos se muestran en la Tabla 14.

TABLA 14  
Tensioactivos de polietilenglicol y alquilfenol

Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
PEG-10-100 nonilfenol	Serie Triton X (Rohm & Haas), serie Igepal CA (GAF, USA), serie Antarox CA (GAF, UK)	>10
PEG-15-100 octil nonilfenol	Serie Triton N (Rohm & Haas), serie Igepal CO (GAF, USA), serie Antarox CO (GAF, UK)	>10

15

15. Copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno

Los copolímeros de bloque POE-POP son una clase especial de tensioactivos poliméricos. La estructura especial de los tensioactivos, con restos POE hidrófilos y POP hidrófobos en relaciones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia diversidad de tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. Estos tensioactivos están disponibles bajo diversos nombres comerciales que incluyen la serie Synperonic PE (ICI); la serie Pluronic (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare y Plurodac. El término genérico de estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estos polímeros tienen la fórmula:  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$  en la que "a" y "b" indican el número de unidades de polioxietileno polioxipropileno, respectivamente. Tensioactivos hidrófilos preferentes en esta clase incluyen los Poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Tensioactivos hidrófobos preferentes en esta clase incluyen los Poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335. Ejemplos de tensioactivos adecuados de esta clase se muestran en la Tabla 15. Puesto que los compuestos están ampliamente disponibles, no se listan en la Tabla los suministradores comerciales. Los compuestos se listan por nombre genérico, con los valores "a" y "b" correspondientes.

TABLA 15

Copolímeros de bloque POE-POP

Compuesto	valores a, b en		HLB
	$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$		
Poloxámero 105	a = 11	b = 16	8
Poloxámero 108	a = 46	b = 16	>10
Poloxámero 122	a = 5	b = 21	3
Poloxámero 123	a = 7	b = 21	7
Poloxámero 123	a = 11	b = 21	>7
Poloxámero 181	a = 3	b = 30	
Poloxámero 182	a = 8	b = 30	2
Poloxámero 183	a = 10	b = 30	
Poloxámero 184	a = 13	b = 30	
Poloxámero 185	a = 19	b = 30	
Poloxámero 188	a = 75	b = 30	29
Poloxámero 212	a = 8	b = 35	
Poloxámero 215	a = 24	b = 35	
Poloxámero 217	a = 52	b = 35	
Poloxámero 231	a = 16	b = 39	
Poloxámero 234	a = 22	b = 39	
Poloxámero 235	a = 27	b = 39	
Poloxámero 237	a = 62	b = 39	24
Poloxámero 238	a = 97	b = 39	
Poloxámero 282	a = 10	b = 47	
Poloxámero 284	a = 21	b = 47	
Poloxámero 288	a = 122	b = 47	>10
Poloxámero 331	a = 7	b = 54	0,5
Poloxámero 333	a = 20	b = 54	
Poloxámero 334	a = 31	b = 54	
Poloxámero 335	a = 38	b = 54	
Poloxámero 338	a = 128	b = 54	
Poloxámero 401	a = 6	b = 67	
Poloxámero 402	a = 13	b = 67	
Poloxámero 403	a = 21	b = 67	
Poloxámero 407	a = 98	b = 67	

16. Ésteres de ácidos grasos de sorbitán

Los ésteres de ácidos grasos de sorbitán son tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. Entre estos, los tensioactivos hidrófobos preferentes incluyen monolaurato de sorbitán (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitán (Span-40), monooleato de sorbitán (Span-80), monoestearato de sorbitán y triestearato de sorbitán. Ejemplos de estos

tensioactivos se muestran en la Tabla 16.

TABLA 16

Tensioactivos de ésteres de ácidos grasos de sorbitán		
Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Monolaurato de sorbitán	Span-20 (Atlas/ICI), Crill 1 (Croda), Arlancel 20 (ICI)	8,6
Monopalmitato de sorbitán	Span-40 (Atlas/ICI), Crill 2 (Croda), Nikkol SP-10 (Nikko)	6,7
Monooleato de sorbitán	Span-80 (Atlas/ICI), Crill 4 (Croda), Crill 50 (Croda)	4,3
Monoestearato de sorbitán	Span-60 (Atlas/ICI), Crill 3 (Croda), Nikkol SS-10 (Nikko)	4,7
Trioleato de sorbitán	Span-85 (Atlas/ICI), Crill 45 (Croda), Nikkol SO-30 (Nikko)	4,3
Sesquioleato de sorbitán	Arlancel-C (ICI), Crill 43 (Croda), Nikkol SO-15 (Nikko)	3,7
Triestearato de sorbitán	Span-65 (Atlas/ICI) Crill 35 (Croda), Nikkol SS-30 (Nikko)	2,1
Monoisoestearato de sorbitán	Crill 6 (Croda), Nikkol SI-10 (Nikko)	4,7
Sesquiestearato de sorbitán	Nikkol SS-15 (Nikko)	4,2

### 17. Ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores

- 5 Los ésteres de alcoholes inferiores ( $C_2$  a  $C_4$ ) y ácidos grasos ( $C_8$  a  $C_{18}$ ) son tensioactivos adecuados para uso en la presente invención. Entre estos, los tensioactivos hidrófobos preferentes incluyen oleato de etilo (Crodamol EO), miristato de isopropilo (Crodamol IPM) y palmitato de isopropilo (Crodamol IPP). Ejemplos de estos tensioactivos se muestran en la Tabla 17.

TABLA 17

Tensioactivos de ésteres de ácidos grasos y alcoholes inferiores		
Compuesto	Producto comercial (Suministrador)	HLB
Oleato de etilo	Crodamol EO (Croda), Nikkol EOO (Nikko)	<10
Miristato de isopropilo	Crodamol IPM (Croda)	<10
Palmitato de isopropilo	Crodamol IPP (Croda)	<10
Linoleato de etilo	Nikkol VF-E (Nikko)	<10
Linoleato de isopropilo	Nikkol VF-IP (Nikko)	<10

### 18. Tensioactivos iónicos

- 10 Los tensioactivos iónicos, incluyendo los tensioactivos catiónicos, aniónicos y bipolares, son tensioactivos hidrófilos adecuados para uso en la presente invención. Tensioactivos aniónicos preferentes incluyen sales de ácidos grasos y sales biliarés. De forma particular, tensioactivos iónicos preferentes incluyen oleato sódico, laurilsulfato sódico, lauril sarcosinato sódico, dioctil sulfosuccinato sódico, colato sódico y taurocolato sódico. Ejemplos de tales tensioactivos se muestran en la Tabla 18 siguiente. Por simplicidad, los iones contrarios típicos se muestran en las entradas de la Tabla.
- 15 Un experto en la técnica apreciará, sin embargo, que se puede usar cualquier ion contrario bioaceptable. Por ejemplo, aunque los ácidos grasos se muestran como sales sódicas, se pueden usar también otros iones contrarios cationes tales como, cationes de metales alcalinos o amonio. A diferencia de los tensioactivos no iónicos típicos, estos tensioactivos iónicos están disponibles por lo general como compuestos puros, y no como mezclas comerciales (patentadas). Puesto que estos compuestos están disponibles por lo general de una diversidad suministradores
- 20 comerciales, tales como Aldrich Sigma, y similares, por lo general no se listan en la tabla los suministradores comerciales.

TABLA 18  
Tensioactivos iónicos

Compuesto	HLB
<b>SALES DE ÁCIDOS GRASOS</b>	>10
Caproato sódico	
Caprilato sódico	
Caprato sódico	
Laurato sódico	
Miristato sódico	
Miristolato sódico	
Palmitato sódico	
Palmitoleato sódico	
Oleato sódico	18
Ricinoleato sódico	
Linoleato sódico	
Linolenato sódico	
Estearato sódico	
Lauril sulfato (dodecil) sódico	40
Tetradecil sulfato sódico	
Lauril sarcosinato sódico	
Diocetil sulfosuccinato sódico (docusato sódico (Cytec))	
<b>SALES BILIARES</b>	>10
Colato sódico	
Taurocolato sódico	
Glucolato sódico	
Desoxicolato sódico	
Taurodesoxicolato sódico	
Glucodesoxicolato sódico	
Ursodesoxicolato sódico	
Chenodesoxicolato sódico	
Taurochenodesoxicolato sódico	
Glicol chenodesoxicolato sódico	
Colilsarcosinato sódico	
N-metil taurocolato sódico	



(continuación)

Tensioactivos iónicos

Compuesto	HLB
-----------	-----

**FOSFOLÍPIDOS**

Lecitina de huevo/soja (Epikuron (Lucas Meyer), Ovotin (Lucas Meyer))

Lecitina Lyso de huevo/soja

Lecitina hidroxilada

Lisofosfatidilcolina

Cardiolipina

Esfingomielina

Fosfatidilcolina

Fosfatidil etanolamina

Ácido fosfatídico

Fosfatidil glicerol

Fosfatidil serina

**ÉSTERES DE ÁCIDO FOSFÓRICO**

Dietanolamonio polioxietileno 10-oleil éter fosfato

Productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilados de alcoholes grasos con ácido o anhídrido fosfórico

**CARBOXILATOS**

Éter carboxilatos (por oxidación de un grupo OH terminal de etoxilados de alcoholes grasos)

Monoglicéridos succinilados (LAMEGIN ZE (Henkel))

Estearil fumarato sódico

Estearoil hidrógeno succinato de propilenglicol

Ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono- y diglicéridos

Ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos

Ésteres de glicerilo-lacto de ácidos grasos (CFR ref. 172.852)

Lactilatos de acilo

    Ésteres lactílicos de ácidos grasos

    Estearoil-2-lactilato cálcico/sódico

    Estearoil lactilato cálcico/sódico

Sales alginato

Alginato de propilenglicol

(continuación)  
Tensioactivos iónicos

Compuesto	HLB
<b>SULFATOS Y SULFONATOS</b>	
Alquilsulfatos etoxilados	
Alquilbencenosulfonas	
-olefina sulfonatos	
Acil isetionatos	
Acil tauratos	
Alquil gliceril éter sulfonatos	
Octil sulfosuccinato sódico	
Undecilenamido-MEA sulfosuccinato disódico	
<b>Tensioactivos CATIONICOS</b>	>10
Bromuro de hexadecil triamonio	
Bromuro de decil trimetil amonio	
Bromuro de cetil trimetil amonio	
Cloruro de dodecil amonio	
Sales de alquil bencildimetilamonio	
Sales de diisobutil fenoxietoxidimetil bencilamonio	
Sales de alquilpiridinio	
Betainas (trialquilglicina):	
Lauril betaina (N-lauril, N,N-dimentilglicina)	
Aminas etoxiladas:	
Amina de polioxietileno-15 coco	
5 Ejemplos de solubilizadores adecuados adicionales incluyen: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutole, dimetil isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como PEG éter de alcohol tetrahidrofurfurílico (glucofurole, disponible de forma comercial de BASF bajo la marca Tetraglycol) o metoxi PEG (Union Carbide); amidas, tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquil-caprolactama, dimetilacetamida y polivinipirrolidona; ésteres, tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, caprolactona e isómeros de los mismos, valerolactona e isómeros de la misma, butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizadores conocidos en la técnica, tales como dimetil acetamida, dimetil isosorbida (Arlasolve DMI (ICI)), N-metil pirrolidonas (Pharmasolve (ISP)), mono-octanoína, monoetil éter de dietilenglicol (disponible de Gattefosse bajo la marca Transcutol), y agua.	
10	También están dentro del alcance de la invención mezclas de solubilizadores.
15	Salvo cuando se indique, los compuestos citados en el presente documento están disponibles fácilmente de suministradores comerciales.
20	Disolventes miscibles en agua particularmente adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, etanol o alcohol isopropílico, poli(etilenglicol). Agentes emulsionantes particularmente adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, monooleato de glicerilo, vitamina E TPGS, Gelucire, Cremophor, Labrafil, poloxámero y Labrasol. Disolventes inmiscibles en agua particularmente adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, triglicéridos de cadena media y ácido oleico. Antioxidantes particularmente adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, vitamina E, BHT, o palmitato de vitamina C.
25	La selección de excipientes adecuados para uso en el solubilizador se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 4, Procedimiento A. Algunos de los excipientes adecuados incluyen triglicéridos de ácidos grasos no saturados. Estos compuestos son susceptibles de oxidarse, por lo que se incluye preferentemente un antioxidante en los mismos en una composición de la invención. Se apreciará que aunque un solubilizador (que es un excipiente) podría no ser adecuado para solubilizar a título individual el extracto obtenido con SCF, dicho excipiente puede usarse en una composición como mezcla con uno o más excipientes que solubilicen el extracto obtenido con SCF.
30	Una composición farmacéutica líquida de la invención puede ser clara o ser una suspensión. La claridad de la

composición líquida se determinó visualmente a simple vista o con un microscopio usando el procedimiento del Ejemplo 5. La composición líquida clara es visualmente clara a simple vista, puesto que contiene menos de 5%, menos de 3% o menos de 1% en peso de sólidos en suspensión en base al peso total de la composición. Realizaciones específicas de la invención incluyen una composición farmacéutica líquida clara que se puede usar como composición de relleno en una cápsula formando de este modo una formulación de cápsula rellena de líquido. La composición líquida clara se prepara mezclando los extractos obtenidos con SCF con un solubilizador de la invención, opcionalmente en presencia de calor, estando presente el solubilizador en una cantidad suficiente para disolver el extracto.

Composiciones líquidas ejemplares de la invención se describen en el Ejemplo 3. La composición del Ejemplo 3, Procedimiento A es un sistema de liberación de fármaco a base de Cremophor. La composición del Ejemplo 3, Procedimiento B es un sistema de liberación de fármaco a base de GMO (monooleato de glicerol)/Cremophor. La composición del Ejemplo 3, Procedimiento C es un sistema de formación de micelas a base de labrasol. Cada una de estas formulaciones incluye un antioxidante puesto que el excipiente tensioactivo contiene ácidos grasos no saturados que es un agente solubilizador. Estas también incluyen etanol como disolvente soluble (miscible) en agua.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sistema de formación de micelas" se refiere a una composición que forma una dispersión o emulsión micelar cuando se coloca en un medio acuoso. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sistema autotemulsionante" se refiere a una composición que forma una emulsión cuando se coloca en un medio acuoso.

La composición del Ejemplo 3, Procedimiento D es un sistema de liberación de fármaco a base de Vitamina E TPGS.

Las propiedades de disolución de la formulación, cuando se coloca en un medio acuoso, se evaluaron de acuerdo con el Ejemplo 4, Procedimiento C. Cuando la composición del Ejemplo 3, Procedimiento A se colocó en un tampón fosfato (pH 6,8), se formaron micelas y la composición se disolvió en el tampón. Cuando la composición del Ejemplo 3, Procedimiento B se colocó en un tampón fosfato (pH 6,8), la composición se dispersó en el tampón. Cuando la composición líquida del Ejemplo 3, Procedimiento C se colocó en un tampón fosfato (pH 6,8), se observó la formación de partículas finas en el tampón. Cuando la composición del Ejemplo 3, Procedimiento D se colocó en un tampón fosfato (pH 6,8), se formó una dispersión micelar.

Si se desea se puede esterilizar la composición líquida mediante: 1) esterilizando por filtrado la composición de llenado a través de un medio de filtración en el que el tamaño de poro es de aproximadamente 0,22  $\mu\text{m}$  o menor; 2) irradiando la composición de llenado; 3) tratando la composición de llenado con óxido de etileno; 4) purgando la composición de llenado con un gas inerte para reducir la cantidad de oxígeno disuelto en la misma; y/o 5) calentando la composición de llenado.

Una formulación de cápsula comprende una envoltura, una composición líquida farmacéutica de llenado y, de forma opcional, un revestimiento entérico. Una cápsula de acuerdo con la invención tendrá una vida útil de almacenamiento no menor de una semana, tres semanas, un mes, tres meses, seis meses o un año. Por ejemplo, para una cápsula que tenga una vida útil de almacenamiento de al menos seis meses, la envoltura de la cápsula no suspenderá los ensayos de estabilidad al almacenamiento para un período de almacenamiento de al menos seis meses. Los criterios para una vida media de almacenamiento aceptable se fijan según necesidades de acuerdo con una cápsula producto dada y su requerimientos de estabilidad al almacenamiento. Se apreciará que una vida útil de almacenamiento de tan solo una semana es adecuada para productos que sean mezclados por un farmacéutico y se vendan a los clientes en una farmacia.

La carga o llenado de una composición líquida en una cápsula se puede conseguir por cualquier procedimiento conocido para preparar cápsulas rellenas con líquido, gel, semisólido o sólidos fundido. En particular, se pueden usar los procedimientos descritos por R. P. Scherer company, Alza o MW Encap Ltd. Un procedimiento ejemplar es el descrito por Bowtle (*Pharmaceutical Technology Europe* (1998), 10 (10), 84,86, 88-90.

El término "envoltura" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la envoltura de una forma de dosificación de cápsula o el material de envuelta o de encapsulación usado para encapsular composiciones de llenado preparadas a partir de las partículas. De acuerdo con la invención, se puede usar cualquier material adecuado para uso en la formación de una envoltura de cápsula o en el encapsulado de otra composición.

La envoltura puede ser dura o blanda y se puede usar en la cápsula de la invención cualquier material adecuado para preparar tales envolturas. Materiales adecuados para la preparación de una envoltura de cápsula incluyen gelatina blanda, gelatina dura, hidroxipropil metilcelulosa, almidón, gelatina animal, agar, gelatina de pescado (piscina) o una combinación de las mismas. Otros materiales adecuados incluyen: copolímero de poli(alcohol vinílico)/poli(acetato de vinilo) (patente de Estados Unidos número 3,300,546); una mezcla de hidroxibutil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa (patente de Estados Unidos número 4,765, 916); poli(acetato de vinilo) (patentes de Estados Unidos número 2,560,649, número 3,346,502); gelatina soluble en agua (patente de Estados Unidos número 3,525,426); poli(alcohol vinílico) (patentes de Estados Unidos número 3,528,921, número 3,534,851, número 3,556,765, número 3,634,260, número 3,671,439, número 3,706,670, número 3,857,195, número 3,877,928, número 4,367,156, número 4,747,976, número 5,270,054); polímeros derivados de monómeros tales como cloruro de vinilo, alcohol vinílico, vinilpirrolidona, furano, acrilonitrilo, acetato de vinilo, acrilato de vinilo, metacrilato de metilo, estireno, vinil etil éter, vinil

- propil éter, acrilamida, etileno, propileno, ácido acrílico, ácido metacrílico, anhídrido maleico, sales de cualquiera de los ácidos anteriormente citados y mezclas de los mismos; poli(cloruro de vinilo); polipropileno; copolímeros acrílicos/metacrílicos; poli(acrilato sódico); polivinil pirrolidona; glucomanano y opcionalmente otros polisacáridos naturales con alcoholes polihidroxilados tales como glicerina (patente de Estados Unidos número 4,851,394); plástico y polilactida/poliglicolida (Elanco Animal Health Co.); HPMC (Shionogi Qualicaps Co. Ltd (Nara Japan); SUHEUNG CAPSULES CO. LTD. (KYUNGGI-DO, KOREA) y Capsugel); o una combinación de los mismos. Prácticamente cualquier material conocido por un experto con conocimientos comunes en la técnica que sirva para la preparación de una envoltura de cápsula se puede usar en una cápsula de acuerdo con la invención. Se pueden preparar y usar cápsulas de almidón adecuadas de acuerdo con Vilivalam et al. (*Pharmaceutical Science & Technology Today* (2000), 3 (2), 64-69). Se puede preparar y usar una cápsula de quitosán para liberación en el colon de acuerdo con Yamamoto (*Kobunshi* (1999), 48 (8), 595) o Tozaki et al. (*Drug Delivery System* (1997), 12 (5), 311- 320). Otros materiales de envoltura adecuados se divulgan en la publicación de patente de Estados Unidos número 2002/0081331 de R. P. Scherer Technologies Inc. (Cardinal Health, Inc.), que divulga composiciones formadoras de película que comprenden almidones modificados y iota-carragenano.
- 15 La cápsula de la invención también se puede revestir con un revestimiento entérico para retrasar la liberación de su contenido hasta que se encuentre aguas abajo de la región gástrica después de la administración oral o hasta que quede expuesta a un medio acuoso que tenga un pH de al menos aproximadamente 5. Una cápsula con revestimiento entérico se puede adaptar para que libere la composición líquida en el duodeno, yeyuno, íleon, intestino delgado o intestino grueso.
- 20 El revestimiento entérico (revestimiento de liberación retrasada) es exterior y rodea (abarca o recubre) la envoltura de la cápsula. El revestimiento es insoluble en el fluido de un primer entorno de uso, tal como los jugos gástricos, fluidos ácidos o fluidos básicos, o fluidos ligeramente ácidos (pH de 5 o mayor). Se conocen muchos materiales poliméricos por poseer estas propiedades de solubilidad y se pueden incluir en el revestimiento entérico. Tales materiales poliméricos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de poli(acetato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP), copolímero de poli(metacrilato etacrilato de etilo) (1:1) (MA-EA), copolímero de poli(metacrilato metacrilato de metilo) (1:1) (MA-MMA), copolímero de poli(metacrilato metacrilato de metilo) (1:2), Eudragit L-30-D™ (MA-EA, 1:1), Eudragit L-100-55™ (MA-EA, 1:1), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), Coateric™ (PVAP), Aquateric™ (CAP), AQOAT™ (HPMCAS) y combinaciones de los mismos.
- 30 Cuando el revestimiento entérico está destinado a disolverse, erosionarse o desprenderse de la cápsula en el colon, se pueden incluir en el revestimiento materiales tales como hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, Avicel™ de FMC Corp.), copolímero de poli(etileno-acetato de vinilo) (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), MMA, terpolímeros de HEMA : MMA : MA sintetizados en presencia de N,N'-bis(metacrililoiloxietiloxicarbonilamino) - azobenceno, azopolímeros, sistema de liberación controlado con revestimiento entérico (Time Clock® de Pharmaceutical Profiles, Ltd., UK) y pectinato de calcio.
- 40 El revestimiento entérico puede comprender uno o más materiales que no se disuelvan, disgreguen o erosionen en el estómago y durante el período de tiempo en el que la cápsula reside en el estómago. Un material que se adapta fácilmente a este tipo de requerimiento es un copolímero de poli(vinilpirrolidona)-acetato de vinilo, tal como el material suministrado por BASF bajo la marca Kollidon VA64. El revestimiento entérico puede comprender también povidona, que se suministra por BASF con su marca Kollidon K 30, e hidroxipropil metilcelulosa, que se suministra por Dow con su marca Methocel E-15.
- 45 El revestimiento entérico también puede comprender otros materiales adecuados que son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos y que promoverán la liberación entérica o colónica. Materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del grupo que consiste en (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (salicilato de fenilo), salol beta-benzoato de naftilo y acetotanina, salol con bálsamo de Perú, salol con tolu, salol con goma mastic, salol y ácido esteárico y salol y goma laca; (b) un miembro seleccionado del grupo que consiste en proteína formalizada, gelatina formalizada y gelatina reticulada formalizada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido mirístico-aceite de ricino hidrogenado-colesterol, ácido esteárico-sebo de mutón, ácido esteárico-bálsamo de tolu y ácido esteárico-aceite de ricino; (d) un miembro seleccionado del grupo que consiste en goma laca, goma laca amoniacada, goma laca amoniacada-salol, goma laca-grasa de lana, goma laca-alcohol acetílico, goma laca-ácido esteárico-bálsamo de tolu y goma laca-estearato de n-butilo; (e) un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido abiético, abictato de metilo, benzoina, bálsamo de tolu, sandarac, mastic con tolu y mastic con tolu, y mastic con alcohol acetílico; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizados a partir de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico, resinas acrílicas copoliméricas de ácido metacrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcaacrílico y ésteres alquílicos de ácido alcaacrílico, resinas acrílicas tales como copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato de butilo-metacrilato metilo de peso molecular 150.000, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 50:50 de peso molecular 135.000, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 30:70 de peso molecular 135.000, ácido metacrílico-metacrilato de dimetilaminoetilo-acrilato de etilo de peso molecular 750.000, ácido metacrílico-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de peso molecular 1.000.000 y acrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de peso molecular 550.000; y (g) una composición entérica que comprende un miembro

5 seleccionado del grupo que consiste en acetil ftalato de celulosa, diacetil ftalato de celulosa, triacetil ftalato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato sódico de celulosa, éster ftalato de celulosa, éter ftalato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, éster-éter ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil celulosa, sales alcalinas de acetato ftalato de celulosa, sales alcalinotérricas de acetato ftalato de celulosa, sal de calcio de acetato ftalato de celulosa, sal de amonio de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato dietil ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de dibutilo, ftalato de dialquilo, comprendiendo el alquilo de 1 a 7 grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, ftalatos de arilo y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.

10 Plastificantes que pueden usarse en el revestimiento o revestimientos, por ejemplo, revestimiento entérico o capa de acabado, de la cápsula incluyen todos los que se incorporan de forma general en revestimientos poliméricos de dispositivos de liberación de fármacos. Los plastificantes mejoran por lo general las propiedades mecánicas y aumentan la flexibilidad de la película polimérica. Los plastificantes reducen en general las fuerzas intermoleculares de cohesión y aumentan la movilidad de las cadenas poliméricas, reduciendo de este modo las interacciones polímero-polímero. Esta acción es responsable de los cambios en las propiedades de los polímeros y sus películas tales como la reducción de la Tg (temperatura de transición vítrea) o temperatura de reblandecimiento y el módulo elástico, aumento de la flexibilidad del polímero, facilitando de este modo el proceso de formación de la membrana o película. Un plastificante farmacéutico preferente es no tóxico y no irradiante; tiene una reducida tendencia a migrar, extrudirse o volatilizarse; y tiene buena capacidad de mezcla con el polímero o polímeros de la película. Plastificantes que se pueden usar en el revestimiento incluyen, por ejemplo y sin limitación, citrato de acetil trimetilo, citrato de acetil tributilo, citrato de trietilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, polietilenglicol, triacetina, propilenglicol, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de isopropilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dactilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dimetilo, aceite de ricino, monoestearato de glicerol, aceite de coco fraccionado, poli(etilenglicol) (PEG), otros o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el plastificante es PEG que tiene un peso molecular de 200 a 8000, éster de ácido cítrico o éster de ácido ftálico. Plastificantes específicos incluyen PEG que tiene un peso molecular de 200 a 8000, citrato de trietilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo y sebacato de dibutilo.

30 Plastificantes adecuados también incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polioles de bajo peso molecular con hidroxilos alifáticos, plastificantes tipo éster, ésteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multibloque, polímeros monobloque, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, poli(etilenglicol), plastificantes de tipo éster citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes incluyen también etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetil tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Tales plastificantes están disponibles todos de forma comercial de suministradores tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se puede usar una combinación de plastificantes en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por una diversidad de procedimientos, tales como los descritos en Poly (ethylenglicol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "antioxidante" pretende hacer referencia a un agente que inhibe la oxidación y por ello se usa para prevenir el deterioro de preparaciones por el proceso oxidativo. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato ascórbico, Vitamina E, derivado de Vitamina E, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico y otros materiales conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica.

50 Aunque no es necesario, la formulación de la presente invención puede incluir un agente quelante, conservante, adsorbentes, agente acidificante, agente alcalinizante, antiespumante, tamponante, colorante, electrólito, aromatizante, agente de pulido, sal, estabilizador, edulcorante, modificador de la tonicidad, antiadherente, ligante, diluyente, excipiente de compresión directa, disgregante, deslizante, lubricante, opacificador, agente de pulido, plastificante, otros excipientes farmacéuticos o una combinación de los mismos.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término agente quelante pretende hacer referencia a un compuesto que forma quelatos con iones metálicos en solución. Agentes quelantes ejemplo incluyen EDTA (etilendiaminatetraacetato sódico), DTPA (dietilenetriaminapentaacetato pentasódico), HEDTA (sal trisódica de ácido N-(hidroxietil)-etilendiaminatriacético), NTA (nitritotriacetato trisodico), etanoldiglicina disódica (Na<sub>2</sub>EDG), dietanoldiglicina sódica (DEGNa), ácido cítrico y otros compuestos conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, el término "adsorbente" pretende hacer referencia a un agente capaz de mantener otras moléculas sobre su superficie por medios físicos o químicos (quimiadsorción). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, carbón en polvo y activado y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “agente alcalinizante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trolamina y otros conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica.
- Tal como se usa en el presente documento, el término “agente acidificante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para proporcionar un medio ácido. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, aminoácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa-hidroxiácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico y ácido nítrico y otros conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término “antiadherente” pretende hacer referencia a un agente que evita que los ingredientes de la formulación del comprimido se peguen a los punzones y troqueles de la máquina de compresión durante la producción. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, polietilenglicol (PEG), aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término “ligante” pretende hacer referencia a una sustancia usada para provocar la adhesión de partículas en polvo en granulaciones. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, poli(vinilpirrolidona), azúcar compresible (por ejemplo, NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 20 Ligantes ejemplares incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de la celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos alginicos y sales de los mismos, polietilenglicol, goma guar, polisacárido, bentonitas, azúcares, azúcares inversos, poloxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, gelatina, materiales celulósicos en disolventes no acuosos, combinaciones de los mismos y similares. Otros ligantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietileno sorbitán, poli(óxido de etileno), combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término “antiespumante” pretende hacer referencia a un compuesto o compuestos que evitan o reducen la cantidad de espuma que se forma sobre la superficie de la composición de llenado. Antiespumantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dimeticona, SIMETHICONE, octoxinol y otros conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término “tamponante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para resistir un cambio en el pH tras la dilución o adición de ácido o base. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico y citrato sódico anhidro y deshidratado y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término “diluyente” o “carga” pretende hacer referencia a sustancias inertes usadas como cargas para crear la masa, propiedades de flujo y características de compresión deseada en la preparación de comprimidos y cápsulas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol y almidón y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término “excipiente de compresión directa” pretende hacer referencia a un compuesto usado en formulaciones de comprimidos preparados por compresión directa. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, fosfato de calcio dibásico (por ejemplo, Ditab) y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término “deslizante” pretende hacer referencia a un agente usado en formulaciones de comprimidos y cápsulas para promover la fluidez del material granulado. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 50 Tal como se usa en el presente documento, el término “lubricante” pretende hacer referencia a una sustancia usada en las presentes formulaciones para reducir la fricción durante la compresión u otros procesamientos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 55 Tal como se usa en el presente documento, el término “opacificador” pretende hacer referencia a un compuesto usado para hacer que el revestimiento de una cápsula o comprimido sea opaco. Se puede usar solo o en combinación con un colorante. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dióxido de titanio, talco y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “disgregante” pretende hacer referencia a un compuesto usado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en partículas más pequeñas que se dispersen o disuelvan más fácilmente. Disgregantes ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidones pregelatinizados y modificados de los mismos, edulcorantes, arcillas, tales como bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel), carboximetilcelulosa de calcio, celulosa poliacrilina de potasio (por ejemplo, Amberlite), alginatos, almidón glicolato sódico, gomas tales como agar, goma guar, goma de algarrobbilla, goma karaya, pectina, goma tragacanto; crospovidona y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término “conservante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para evitar el crecimiento de microorganismos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, timerosal, metacresol, cloruro de miristilgamma picolinio, benzoato potásico, sorbato potásico, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timol, y metil, etil, propil o butilparatenos, y otros conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término “agente de pulido” pretende hacer referencia a un compuesto usado impartir brillo a la superficie de las formas de dosificación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cera de carnauba, cera blanca, combinaciones de las mismas y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término “colorante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para impartir color a las preparaciones farmacéuticas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, FD&C Rojo Nº 3, FD&C Rojo Nº 20, FD&C Amarillo Nº 6, FD&C Azul Nº 2, FD&C Verde Nº 5, FD&C Naranja Nº 5, FD&C Rojo Nº 8, caramelo, y óxido de hierro (negro, rojo, amarillo), otros tintes FD&C y colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta-caroteno, annato, carmina, curcuma, paprika, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término “aromatizante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para impartir un aroma agradable y con frecuencia olor a la preparación farmacéutica. Aromatizantes ejemplares incluyen aceites esenciales sintéticos y aceites esenciales aromáticos y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos y similares y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir también aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de bayas, aceite de anís, aceite de tomillo, aceite de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, aceite de cassia. Otros aromas útiles incluyen vainilla, aceites de cítricos, incluyendo esencias de limón, de naranja, de uva, de lima y de pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, melocotón, fresa, frambuesa, cerezas, ciruela, piña, albaricque y similares. Aromas que se ha encontrado que son particularmente útiles, incluyen los aromas disponibles de forma comercial de naranja, de uva, de cereza y de chicle y mezclas de los mismos. La cantidad de aromatizante puede depender de una serie de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los aromas pueden estar presentes en cualquier cantidad deseada por el experto medio en la técnica. Aromas particularmente preferentes son los aromas de uva y de cereza y los aromas de cítricos tales como de naranja.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término “estabilizador” pretende hacer referencia a un compuesto usado para estabilizar un agente activo contra el proceso físico, químico o bioquímico que, de otro modo, reduciría la actividad terapéutica del agente. Estabilizadores adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, albúmina, ácido siálico, creatinina, glicina y otros aminoácidos, niacinamida, acetiltriptofonato sódico, óxido de cinc, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol, glicerol, polietilenglicoles, caprilato sódico y sacarina sódica y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término “agente edulcorante” pretende hacer referencia a un compuesto usado para impartir dulzor a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, sacarosa, fructosa, sustituto del azúcar, edulcorante artificial, y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término “modificador de la tonicidad” pretende hacer referencia a un compuesto o compuestos que se pueden usar para ajustar la tonicidad de la formulación líquida. Modificadores de la tonicidad adecuados incluyen glicerina, lactosa, dextrosa, cloruro sódico, sulfato sódico, sorbitol, trehalosa y otros materiales conocidos por un experto con conocimientos comunes en la técnica.
- 45 Los plastificantes también se pueden incluir para modificar las propiedades y características de los polímeros usados en una forma de dosificación farmacéutica. Tal como se usa en el presente documento, el término “plastificante” incluye todos los compuestos capaces de plastificar o reblandecer un polímero o ligante usado en la invención. El plastificante tendrá la capacidad de reducir la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura de punto de reblandecimiento) del polímero o ligante. Los plastificantes, tales como los PEG de bajo peso molecular, generalmente aumentan el intervalo de peso molecular medio de un polímero en el que están incluidos, reduciendo de este modo su temperatura de transición vítrea o punto de reblandecimiento. Los plastificantes reducen por lo general la viscosidad del polímero. Es posible que el plastificante imparta ciertas propiedades físicas particularmente ventajosas al dispositivo
- 50
- 55

osmótico de la invención.

Plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polioles de bajo peso molecular con hidroxilos alifáticos, plastificantes tipo éster, ésteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multibloque, polímeros monobloque, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, poli(etilenglicol), plastificantes de tipo éster citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes incluyen también etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Tales plastificantes están disponibles todos de forma comercial de suministradores tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se contempla y está dentro del alcance de la invención que se pueda usar una combinación de plastificantes en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por una diversidad de procedimientos, tales como los descritos en Poly (etilenglicol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

La composición de la invención se puede incluir en cualquier forma de dosificación. Formas de dosificación particulares incluyen formas de dosificación sólidas o líquidas. Formas de dosificación adecuadas ejemplares incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas, sobrecitos y otras formas de dosificación conocidas por el experto con conocimientos comunes en ciencias farmacéuticas.

Los Ejemplos 3 y 6 describen una forma de dosificación de cápsula ejemplar. El Ejemplo 12 describe una forma de dosificación de comprimido ejemplar.

La composición de la invención también puede incluir aceites tales como aceites fijos, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. La composición también puede incluir alcohol tal como etanol, isopropanol, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol; cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol; éteres tales como poli(etilenglicol) 450; hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y vaselina; agua; un tensioactivo farmacéuticamente adecuado, un agente de suspensión o agente de emulsionante; o mezclas de los mismos.

Se apreciará que los compuestos usados en la técnica de la formulación farmacéutica sirven por lo general para una diversidad de funciones o propósitos. Así, si un compuesto citado en el presente documento se menciona solo una vez o se usa para definir más de un término en el presente documento, no se considerará que su propósito o función están limitados únicamente al(a los) propósito(s) o función(nes) citada(s).

Tal como se usa en el presente documento, el término "oleandrina" pretende para hacer referencia a todas las formas conocidas de oleandrina, a no ser que se indique lo contrario. Oleandrina puede estar presente en forma racémica, ópticamente pura u ópticamente enriquecida. El material vegetal de *Nerium oleander* se puede obtener de suministradores de plantas comerciales tales como Aldridge Nursery, Atascosa, Texas.

Uno o más de los componentes de la formulación puede estar presente en su forma de base libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que ha sido modificado haciéndolo reaccionar con un ácido cuando ha sido necesario para formar un par iónicamente unido. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Sales no tóxicas adecuadas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, ácidos acético, propiónico, succínico, glucólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y otros conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica. Listados de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª. Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, página 1418.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico general, adecuadas para uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales y sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o cualquier otro problema o complicación, acorde con una relación razonable beneficio/riesgo.

La cantidad de oleandrina incorporada en una unidad de dosis de la invención será al menos una o más formas de dosificación y se puede seleccionar de acuerdo con principios conocidos de farmacia. Se contempla de forma específica una cantidad eficaz de compuesto terapéutico. El término "cantidad eficaz" se sobreentiende que, con respecto a, por ejemplo, medicamentos, contempla una cantidad farmacéuticamente eficaz. Una cantidad farmacéuticamente eficaz es



la cantidad de tramadol que es suficiente para la respuesta terapéutica requerida o deseada, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para obtener una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. La respuesta biológica apreciable se puede producir como resultado de la administración de una dosis única o de varias unidades de dosis de una sustancia activa. Una unidad de dosis puede comprender una o más formas de dosificación tales como cápsulas. Se apreciará que el nivel de dosis específico para un paciente cualquiera dependerá de una diversidad de factores que incluyen la indicación que se esté tratando, la intensidad de la indicación, la salud del paciente, la edad, el sexo, el peso, la dieta, la respuesta farmacológica, la forma de dosificación específica empleada y otros factores similares.

La dosis deseada para administración oral es de hasta 5 formas de dosificación aunque se pueden administrar tan solo una y hasta diez formas de dosificación. Formas de dosificación ejemplares contienen 38,5 mg de extracto obtenido con SCF por forma de dosificación, para un total de 38,5 a 385 mg (1 a 10 formas de dosificación) por dosis.

La oleandrina está presente en la forma de dosificación en una cantidad suficiente para proporcionar a un sujeto una dosis inicial de oleandrina de 0,5 a 5 mg. Algunas realizaciones de la forma de dosificación no tienen revestimiento entérico y liberan su carga de oleandrina en un período de 0,5 a 1 horas o menos. Algunas realizaciones de la forma de dosificación tienen revestimiento entérico y liberan su carga de oleandrina aguas abajo del estómago, tal como desde el yeyuno, ileon, intestino delgado y/o intestino grueso (colon). La oleandrina de formas de dosificación con revestimiento entérico se liberará a la circulación sistémica en 2-3 horas después de la administración oral. En base a los datos de dosificación en animales preliminares se prevé que de un 50 a un 75% de una dosis administrada de extracto de adelfa está oralmente biodisponible, proporcionando por tanto de 0,25 a 0,4 mg de oleandrina por forma de dosificación. Dado un volumen sanguíneo medio en seres humanos adultos de 5 litros, la concentración plasmática de oleandrina prevista estará en el intervalo de 0,05 a 2 ug/ml.

La dosis diaria recomendada de oleandrina, presente en el extracto obtenido con SCF, es por lo general de aproximadamente 0,9 a 5 mg dos veces al día o aproximadamente cada 12 horas, con una dosis máxima de aproximadamente 1,8 a 10 mg/día.

Si se desea, la forma de dosificación de la invención se puede revestir con un revestimiento de acabado como se realiza de forma habitual en la técnica para proporcionar el brillo, color, sabor u otras características estéticas deseadas. Los materiales adecuados para preparar el revestimiento de acabado son bien conocidos por los expertos con conocimientos comunes en la técnica.

El perfil de liberación *in vitro* de una cápsula con revestimiento entérico (revestida de acuerdo con el Ejemplo 6) que contiene la Formulación nº 2 o la Formulación nº 3 se evaluó de acuerdo con el procedimiento de disolución de la USP para formas de dosificación con revestimiento entérico. El perfil de disolución se representa en la FIG. 2. Se usó el procedimiento de paletas de la USP para el ensayo de disolución con la velocidad de las paletas ajustada a 50 rpm. En las dos primeras horas, se usaron 750 ml de solución de ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución. Después de 2 horas, se añadió solución de fosfato sódico 250 mM en 750 ml de solución de ácido clorhídrico 0,1N para ajustar el pH a 6,8. Los resultados indican que se liberó menos de 5% de fármaco en la etapa ácida y se liberó más del 75% de fármaco en un período de una hora después del ajuste en el medio de disolución.

A la vista de la descripción anterior y de los siguientes ejemplos, un experto con conocimientos comunes en la técnica podrá poner en práctica la invención tal como se reivindica sin experimentación innecesaria. Lo anterior se puede comprender mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de realizaciones de la presente invención. Todas las referencias realizadas en estos ejemplos se dan con fines ilustrativos. Los siguientes ejemplos no se considerarán exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo unas pocas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

### Ejemplo 1

Extracción con fluido supercrítico de hojas de adelfa en polvo

*Procedimiento A. Con dióxido de carbono.*

Se prepararon hojas de adelfa en polvo cosechando, lavando y secando material de las hojas de adelfa, luego haciendo pasar el material de las hojas de adelfa a través de un aparato de pulverización y deshidratación tal como el descrito en las patentes de Estados Unidos números 5,236,132, 5,598,979, 6,517,015 y 6,715,705. El peso de material de partida usado fue 3,94 kg.

El material de partida se combinó con CO<sub>2</sub> puro a una presión de 30 MPa (300 Bar, 4351 psi) y a una temperatura de 50 °C (122°F) en un extractor. Se usaron un total de 197 kg de CO<sub>2</sub>, para dar una relación disolvente a materia prima de 50:1. La mezcla de CO<sub>2</sub> y materia prima se hizo pasar entonces a través de un dispositivo separador, que cambió la presión y temperatura de la mezcla y separó el extracto del dióxido de carbono.

El extracto (65 g) se obtuvo como un material pardusco, pegajoso y viscoso con una fragancia agradable. El color estaba causado posiblemente por clorofila y polisacáridos complejos. Para la determinación del rendimiento exacto, se

enjuagaron los tubos y el separador con acetona y se evaporó la acetona dando otros 9 g de extracto. La cantidad total de extracto fue de 74 g. En base al peso de material de partida, el rendimiento del extracto fue de 1,88%. El contenido de oleandrina en el extracto se calculó usando cromatografía líquida de alta presión y espectrometría de masas y fue de 560,1 mg, o un rendimiento de 0,76%.

5 *Procedimiento B. Con mezcla de dióxido de carbono y etanol*

Se prepararon hojas de adelfa en polvo cosechando, lavando y secando material de las hojas de adelfa, luego haciendo pasar el material de las hojas de adelfa a través de un aparato de pulverización y deshidratación tal como el descrito en las patentes de Estados Unidos números 5,236,132, 5,598,979, 6,517,015 y 6,715,705. El peso de material de partida usado fue 3,85 kg.

10 El material de partida se combinó con CO<sub>2</sub> puro y etanol al 5% como modificador a una presión de 28 MPa (280 Bar, 4061 psi) y a una temperatura de 50 °C (122°F) en un extractor. Se usaron un total de 160 kg de CO<sub>2</sub> y 8 kg de etanol para dar una relación de disolvente a materia prima de 43,6:1. La mezcla de CO<sub>2</sub>, etanol y materia prima se hizo pasar entonces a través de un dispositivo separador, que cambió la presión y temperatura de la mezcla y separó el extracto del dióxido de carbono.

15 El extracto (207 g) se obtuvo después de eliminar el etanol como una masa verde oscuro, pegajosa y viscosa que evidentemente contenía algo de clorofila. En base al peso de material de partida, el rendimiento del extracto fue de 5,38%. El contenido de oleandrina en el extracto se calculó usando cromatografía líquida de alta presión y espectrometría de masas y fue de 1,89 g, o un rendimiento de 0,91%.

**Ejemplo 2**

20 *Extracción con agua caliente de hojas de adelfa en polvo (ejemplo comparativo)*

La extracción con agua caliente se usa de forma típica para extraer oleandrina y otros componentes activos de hojas de adelfa. Ejemplos de procedimientos de extracción con agua caliente se pueden encontrar las patentes de Estados Unidos números 5,135,745 y 5,869,060.

25 Se llevó a cabo una extracción con agua caliente usando 5 g de hojas de adelfa en polvo. Se añadieron diez volúmenes de agua en ebullición (en peso del material de partida de adelfa) a las hojas de adelfa en polvo y se agitó la mezcla de forma constante durante 6 horas. La mezcla se filtró seguidamente y se recogió el residuo de hojas y se extrajo de nuevo en las mismas condiciones. Los filtrados se reunieron y liofilizaron. La apariencia del extracto fue marrón. El material del extracto seco pesó aproximadamente 1,44 g. Se disolvieron 34,21 mg del material del extracto obtenido con agua y se sometió a análisis del contenido de oleandrina usando cromatografía líquida de alta presión y espectrometría de masas. Se determinó que la cantidad de oleandrina fue de 3,68 mg. El rendimiento de oleandrina, basado en la cantidad de extracto, se calculó que fue 0,26%. La Tabla 1 siguiente muestra una comparación entre los rendimientos de oleandrina para las dos extracciones con dióxido de carbono supercrítico del Ejemplo 1 y la extracción con agua caliente.

**Tabla 1. Comparación de rendimientos**

Medio de extracción	Rendimiento de oleandrina basado en peso total de extracto
Dióxido de carbono supercrítico: Ejemplo 1, Procedimiento A	0,76%
Dióxido de carbono supercrítico: Ejemplo 1, Procedimiento B	0,91%
Extracción con agua caliente: Ejemplo 2	0,26%

35

**Ejemplo 3**

Preparación de composiciones farmacéuticas.

En cada uno de los siguientes procedimientos, el extracto obtenido con SCF contenía aproximadamente 25 mg de oleandrina por gramo de extracto

40 *Procedimiento A. Sistema de liberación de fármaco a base de Cremophor*

Los siguientes ingredientes se dispusieron en las cantidades indicadas.

Nombre del reactivo	Función	Porcentaje de formulación (% p/p)
Extracto obtenido con SCF	Agente activo	3,7
Vitamina E	Antioxidante	0,1
Labrasol	Tensioactivo	9,2
Etanol	Codisolvente	9,6
Cremophor EL	Tensioactivo	62,6
Cremophor RH40	Tensioactivo	14,7

- 5 Los excipientes se disolvieron en un frasco y se agitaron en un agitador New Brunswick Scientific C24KC Refrigerated Incubator durante 24 horas a 60 °C para garantizar la homogeneidad. Se extrajeron entonces las muestras y se inspeccionaron visualmente para determinar la solubilización. Tanto API como el resto del extracto estaban totalmente disueltas para todas las formulaciones después de 24 horas.

*Procedimiento B. Sistema de liberación de fármaco a base de GMO/Cremophor*

Los siguientes ingredientes se dispusieron en las cantidades indicadas.

Nombre del reactivo	Función	Porcentaje de formulación (% p/p)
Extracto obtenido con SCF	Agente activo	4,7
Vitamina E	Antioxidante	0,1
Labrasol	Tensioactivo	8,5
Etanol	Codisolvente	7,6
Cremophor EL	Tensioactivo	56,1
Monooleato de glicerol	Tensioactivo	23,2

Se siguió el método del Procedimiento A.

- 10 *Procedimiento B. Sistema de liberación de fármaco a base de Labrasol*

Los siguientes ingredientes se dispusieron en las cantidades indicadas.

Nombre del reactivo	Función	Porcentaje de formulación (% p/p)
Extracto obtenido con SCF	Agente activo	3,7
Vitamina E	Antioxidante	0,1
Labrasol	Tensioactivo	86,6
Etanol	Codisolvente	9,6

Se siguió el método del Procedimiento A.

*Procedimiento D. Sistema de formación de micelas a base de Vitamina E-TPGS*

- 15 Los siguientes ingredientes se dispusieron en las cantidades indicadas.

Componente	Función	Peso % (p/p)
Vitamina E	Antioxidante	1,0
Vitamina E TPGS	Tensioactivo	95,2
Extracto obtenido con SCF	Agente activo	3,8

Se siguió el método del Procedimiento A.

*Procedimiento E. Sistema de liberación de fármaco multicomponente*

Los siguientes ingredientes se dispusieron en las cantidades indicadas.

Componente	Peso (g)	Peso % (p/p)
Vitamina E	10,0	1,0
Cremophor ELP	580,4	55,9
Labrasol	89,0	8,6
Monooleato de glicerol	241,0	23,2
Etanol	80,0	7,7
Extracto obtenido con SCF	38,5	3,7
Total	1038,9	100

#### Ejemplo 4

Ensayo de disolución *in vitro*

*Procedimiento A. Estudios de selección para identificar materiales adecuados para el solubilizador*

- 5 Se llevó a cabo un ensayo de selección para determinar qué materiales podían ser adecuados para uso en la composición líquida. Se llevaron a cabo estudios preliminares de solubilidad preparando mezclas binarias que contenían un excipiente y el extracto obtenido con SCF. Un excipiente único adecuado solubiliza una porción mayoritaria de oleandrina y otros componentes presentes en el extracto.

- 10 Se dispuso el extracto obtenido con SCF en el solubilizador a una concentración de 77 mg de extracto obtenido con SCF por ml de excipiente en viales de centelleo de 20 ml. Después de pesar el solubilizador y el extracto en los viales, se mezclaron las muestras usando un mezclador vorticial. Las mezclas que no estaban en solución después de haber agitado en vórtice en condiciones ambientales se calentaron en baño de agua caliente a 100 °C durante 15 minutos, se agitaron en vórtice, se sometieron a ultrasonidos durante 10 minutos y luego se volvieron a calentar durante otros 15 minutos a 100 °C. Las muestras se enfriaron seguidamente hasta condiciones ambientales durante 24 horas y se inspeccionaron visualmente para determinar la presencia de partículas.

15 Disolventes solubles en agua ejemplares incluyen: etanol, Lauroglycol 90, Pharmasolve, Soluphor P y Triacetina.

Disolventes insolubles en agua ejemplares incluyen: Captex 350, Captex 355, monooleato de glicerilo, Miglyol 810, aceite de oliva, aceite de sésamo y Softisan 645,

- 20 Tensioactivos ejemplares incluyen: Cremophor EL, Cremophor RH40, Gelucire 33/01, Gelucire 43/01, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, labrafil M 1944, labrafil M 2125, labrasol, lutrol L44 NF, plulrol oleique, span 20, span 80 y Tween 80.

*Procedimiento B. Estudios de selección para identificar el solubilizador adecuado para uso en la composición líquida*

Se llevó a cabo un ensayo de selección para determinar qué materiales podían ser adecuados para uso como solubilizador en la composición líquida. Un solubilizador adecuado era capaz de disolver el extracto obtenido con SCF haciendo la composición líquida clara.

- 25 *Procedimiento C. Ensayo de disolución para evaluar el comportamiento del solubilizador*

Se colocó una alícuota (de una a unas pocas gotas) de composición líquida que contenía extracto obtenido con SCF y solubilizador en 200 ml de tampón fosfato (pH 6,8, 50 mM) con agitación a temperatura ambiente. Se determinó entonces la claridad de la solución.

#### Ejemplo 5

- 30 Determinación de la claridad.

*Procedimiento A. Inspección visual a simple vista*

Se mantuvo cerca de una fuente de luz un vial que contenía la muestra a analizar. Se determinó visualmente la presencia de sólidos suspendidos.

*Procedimiento B. Inspección visual al microscopio*

- 35 Se colocó una alícuota de la composición líquida en una platina de microscopio y se visualizó a 1000 aumentos. Se determinó visualmente la presencia de sólidos suspendidos.

#### Ejemplo 6

Preparación de cápsulas con revestimiento entérico

*Etapa I: Preparación de cápsulas rellenas de líquido*

- 5 Se llenaron cápsulas de gelatina dura (50 recuentos, tamaño 00) con una composición líquida del Ejemplo 3. Estas cápsulas se llenaron de forma manual con 800 mg de la formulación y luego se sellaron a mano con una solución de etanol al 50%/agua al 50%. A continuación se colocó un precinto en las cápsulas con solución de gelatina al 22% que contenía los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas.

Ingrediente	Peso (g)
Gelatina	140,0
Polysorbate 80	6,0
Agua	454,0
Total	650,0

- 10 La solución de gelatina se mezcló concienzudamente y se dejó hinchar durante 1-2 horas. Después del período de hinchamiento, se cubrió la solución asegurándola bien y se colocó en un horno a 55 °C y se dejó licuar. Una vez que la solución de gelatina fue líquida, se realizó la tarea de colocar el precinto.

Usando un pincel de punta redondeada 3/0, se pintó la solución de gelatina sobre las cápsulas. Se usó un kit de precintado de Shionogi. Después de colocar el precinto, se mantuvieron las cápsulas en condiciones ambientales durante 12 horas para permitir el curado del precinto.

*Etapa II: Revestimiento de la cápsula rellena de líquido*

- 15 Se preparó una dispersión de revestimiento a partir de los ingredientes listados en la tabla siguiente.

Ingrediente	% en peso	% en sólidos	Sólidos (g)	g/lote
Eudragit L30D55	40,4	60,5	76,5	254,9
TEC	1,8	9,0	11,4	11,4
AlTalc 500V	6,1	30,5	38,5	38,5
Agua	51,7	nd	nd	326,2
Total	100,0	100,0	126,4	631,0

Si se usaron cápsulas precintadas de acuerdo con la Etapa I, se aplicó la dispersión a las cápsulas a un nivel de revestimiento de 20,0 mg/cm<sup>2</sup>. Se usaron las siguientes condiciones para revestir las cápsulas.

Parámetros	Configuración
Equipo de revestimiento	Vector LDSCS-3
Tamaño del lote	500 g
Temp. de aire de entrada	40 °C
Temp. de aire de salida	27-30 °C
Volumen de aire de entrada	20-25 CFM
Velocidad del ventilador	20 rpm
Velocidad de la bomba	9 rpm (3,5 a 4,0 g/min)
Presión en la boquilla	103,42 kPa
Diámetro de la boquilla	1,0 mm
Distancia desde el lecho de comprimido*	5,08-7,62 cm
* La boquilla pulverizadora se ajustó de forma tal que tanto la boquilla como el trayecto de pulverización estuvieran bajo el trayecto de flujo del aire de entrada	

**Ejemplo 7**

5 Tratamiento de enfermedades relacionadas con la piel tales como cánceres incluyendo, aunque sin quedar limitadas a, prevención o tratamiento de melanoma, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, así como enfermedades de la piel inflamatorias no cancerosas incluyendo, aunque sin quedar limitadas a, queratosis actínica, psoriasis y eccema.

10 El extracto obtenido con SCF se administra a un sujeto que padece una enfermedad de la piel proliferativa maligna o no maligna tal como las citadas antes. El extracto obtenido con SCF se administra como una crema o pomada o contenido en un parche transdérmico que contiene 0,01 mg a 10 mg de extracto obtenido con SCF por unidad de dosis. Se administra al sujeto una unidad de dosis hasta tres veces al día durante un período de 1 a 14 días o hasta que remita la enfermedad de la piel. Cabe esperar que dicho tratamiento reduzca de forma significativa o elimine los procesos inflamatorios o neoplásicos que conducen a la progresión de la enfermedad. El sujeto experimentará una reducción en la intensidad de la lesión o lesiones dérmicas y la resolución final de la propia enfermedad dermatológica. Cabe esperar que las enfermedades malignas se reduzcan en cuanto a la velocidad de crecimiento o se inhiba el aumento en la intensidad de la enfermedad. Puede esperarse la regresión real de lesiones malignas establecidas.

**15 Ejemplo 8**

Prevención de enfermedades relacionadas con la piel tales cánceres de piel.

20 El extracto obtenido con SCF se administra a un sujeto que padece una predisposición a la formación de cánceres de piel tales como los expuestos con frecuencia a la radiación ultravioleta (de la luz solar) o a los carcinógenos de los compuestos químicos. El extracto obtenido con SCF se administra como una crema o pomada o contenido en un parche transdérmico que contiene 0,01 mg a 10 mg de extracto obtenido con SCF por unidad de dosis. Se administra al sujeto una unidad de dosis hasta tres veces al día cada vez que se prevé un suceso de promoción de un carcinógeno (exposición a la luz solar). Dicha administración podría realizarse, por ejemplo, en forma de una pantalla solar para bloquear la exposición a la radiación UV de la luz solar y extracto obtenido con SCF para prevenir la inducción tumoral en el tejido dérmico. Cabe esperar que dicho uso del SCF en un producto dérmico bloquee la formación y/o promoción de enfermedad maligna de la piel o trastornos no malignos de la piel en los que la proliferación conduce a un empeoramiento del proceso de enfermedad (por ejemplo, queratosis actínica, psoriasis y eccema).

**Ejemplo 9**

Tratamiento de tumores sólidos en seres humanos u otros animales vertebrados.

30 El extracto obtenido con SCF se puede usar para tratar cánceres del recto, del ano, de los tejidos colorectales, de tejidos de la cabeza y el cuello, tejido esofágico, de pulmón (tanto carcinomas no microcíticos como microcíticos), de mama, de estómago, de páncreas, de próstata, de hígado, renal, de vejiga, de ureter, de tejido ovárico, tumores carcinoideos, sarcomas óseos, mesotelioma y neoplasias del sistema nervioso central.

35 El extracto obtenido con SCF se administra a un sujeto que padece un tumor sólido tal como los citados antes. El extracto obtenido con SCF se administra como una forma de dosificación oral que contiene de 1 a 50 mg de extracto obtenido con SCF por unidad de dosis. Se administra al sujeto una unidad de dosis hasta dos veces al día a diario durante un período de 28 días/ciclo de tratamiento. Pueden ser necesarios hasta tres ciclos de tratamiento. El sujeto experimenta crecimiento del tumor o bien se reducirá la velocidad de proliferación o se producirá regresión. Puede producirse la resolución completa del tumor. El tratamiento con extracto obtenido con SCF se puede usar como único agente o combinado con quimioterapia citotóxica o tratamiento de radiación, o se puede combinar con inmunoterapia apropiada sin provocar interferencias indeseadas con el efecto antitumoral deseado del tratamiento convencional.

**Ejemplo 10**

Comparación de la citotoxicidad del extracto de *Nerium oleander* obtenido con agua caliente con un extracto obtenido con SCF preparado usando CO<sub>2</sub> supercrítico en dos líneas de células tumorales humanas.

45 Se compara el potencial citotóxico de ambos extractos directamente con el de oleandrina. Las muestras contenían las mismas cantidades de oleandrina aunque su concentración de oleandrina difería debido a la concentración de oleandrina presente en los extractos.

50 Se cultivaron células BRO (melanoma humano) y Panc-1 (cáncer de páncreas humano) ( $8 \times 10^3$ /pocillo) en una placa de 96 pocillos y se dejaron confluir durante la noche. Se añadió entonces el fármaco o los extractos a las células. Después de 72 horas de incubación, se ensayó la proliferación celular relativa (relativa a las células no tratadas control) por el procedimiento de tinción con violeta cristal.

**Ejemplo 11**

Análisis HPLC de soluciones que contienen oleandrina

5 Se analizaron muestras (oleandrina patrón, extracto obtenido con SCF y extracto obtenido con agua caliente) por HPLC (Waters) usando las siguientes condiciones: Columna Symmetry C18 (5,0 µm, 150 X 4,6 mm D.I.; Waters); Fase móvil de MeOH:agua = 54: 46 (v/v) y caudal a 1,0 ml/min. La longitud de onda de detección se fijó a 217 nm. Las muestras se prepararon disolviendo el compuesto o extracto en una cantidad fija de disolvente de HPLC para conseguir una concentración deseada aproximada de oleandrina.

**Ejemplo 11**

Evaluación de la actividad antiviral de un extracto obtenido con SCF

10 El ensayo consistió en determinar la capacidad relativa de extracto de adelfa o de un control positivo (AZT) para inhibir la proliferación de la cepa ROJO del VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC). Se exponen células infectadas al fármaco o al extracto durante 48 horas. El ensayo se usa para determinar la  $CI_{50}$  de extracto de adelfa (la concentración de extracto que produce una inhibición del 50% de la proliferación viral) frente a la concentración de extracto capaz de eliminar las PBMC humanas. Esta es, en efecto, una determinación del índice terapéutico del extracto. Esto es básicamente una determinación de si el extracto puede o no eliminar el VIH-1 sin eliminar las propias células PBMC.

15 Se observa una  $CI_{50}$  frente a la proliferación viral de aproximadamente 5,0 ug/ml o inferior, mientras que la concentración requerida para eliminar las células no se ha alcanzado incluso a concentración tan altas como 100 ug/ml. Los datos obtenidos sugieren que el extracto de adelfa será útil en términos de inhibir la proliferación viral del VIH-1 implícita en las células PBMC.

**Ejemplo 12**

20 Preparación de un comprimido que comprende extracto obtenido con SCF

25 Se combinó una mezcla de comprimidos inicial de Syloid 244FP al 3% y celulosa microcristalina (MCC) al 97%. A continuación, se incorporó un lote de composición existente preparado de acuerdo con el Ejemplo 3 en la mezcla de Syloid/MCC mediante granulación por vía húmeda. Esta mezcla se denomina "Mezcla de comprimidos inicial" en la tabla siguiente. Se añadió más MCC extragranularmente para aumentar la capacidad de compresión. Esta adición a la mezcla de comprimidos inicial se denominó "Adición extragranular". La mezcla resultante de la adición extragranular era la misma que la "Mezcla de comprimidos final".

Componente	Peso (g)	Peso % (p/p)
<i>Mezcla de comprimidos inicial</i>		
Celulosa microcristalina	48,5	74,2
Dióxido de silicio coloidal/Syloid 244FP	1,5	2,3
Formulación del Ejemplo 3	15,351	23,5
Total	65,351	100,0

*Adición extragranular*

Componente	Peso (g)	Peso % (p/p)
<i>Mezcla de comprimidos inicial</i>	2,5	50,0
Celulosa microcristalina	2,5	50,0
Total	5	100,0

*Mezcla de comprimidos final: Abreviado*

Componente	Peso (g)	Peso % (p/p)
Celulosa microcristalina	4,36	87,11
Dióxido de silicio coloidal/Syloid 244FP	0,06	1,15
Formulación del Ejemplo 3	0,59	11,75
Total	5,00	100

30

*Mezcla de comprimidos final: Detallado*

## ES 2 390 843 T3

Componente	Peso (g)	Peso % (p/p)
Celulosa microcristalina	4,36	87,11
Dióxido de silicio coloidal/Syloid 244FP	0,06	1,15
Vitamina E	0,01	0,11
Cremophor ELP	0,33	6,56
Labrasol	0,05	1,01
Monooleato de glicerol	0,14	2,72
Etanol	0,05	0,90
Extracto obtenido con SCF	0,02	0,44
Total	5,00	100,00

Syloid 244FP es un dióxido de silicio coloidal fabricado por Grace Davison. El dióxido de silicio coloidal se usa habitualmente para proporcionar varias funciones, tales como adsorbente, deslizante y disgregante para comprimidos. Se eligió Syloid 244FP por su capacidad para adsorber 3 veces su peso en aceite y por su tamaño de partículas de 5,5  $\mu\text{m}$ .

5



## REIVINDICACIONES

1. Un extracto obtenido con fluido supercrítico que comprende oleandrina y al menos otro agente farmacológicamente activo extraíble con fluido supercrítico, en el que el extracto puede obtenerse mediante extracción con fluido supercrítico de biomasa de *Nerium oleander* que contiene oleandrina a una presión de 28 MPa o de 27 a 32 MPa, y a una temperatura de 50 °C o de 40 °C a 60 °C con un fluido supercrítico que comprende dióxido de carbono y un modificador seleccionado del grupo que consiste en etanol, propanol, metanol, acetato de etilo, acetona y cloruro de metileno; y
- 5 (i) en el que la relación de dióxido de carbono y modificador a biomasa es 50:1 o de 45:1 a 60:1 en base al peso de dióxido de carbono, modificador y biomasa,
- o
- 10 (ii) en el que el modificador es etanol y la relación de dióxido de carbono y etanol a biomasa es de 40:1 a 45:1 en base al peso de dióxido de carbono y etanol combinados y de la biomasa.
2. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un extracto obtenido con fluido supercrítico de acuerdo con la reivindicación 1.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 2 que comprende además un agente quelante, conservante, adsorbentes, agente acidificante, agente alcalinizante, antiespumante, tamponante, colorante, electrólito, aromatizante, agente de pulido, sal, estabilizador, edulcorante, modificador de la tonicidad, antiadherente, ligante, diluyente, excipiente de compresión directa, disgregante, deslizante, lubricante, opacificador, agente de pulido, plastificante, otros excipientes farmacéuticos o una combinación de los mismos.
- 15 4. Un procedimiento de extracción con fluido supercrítico que comprende:
- 20 tratar biomasa de *Nerium oleander* que contiene un glucósido cardíaco con un fluido supercrítico durante un período de tiempo suficiente para extraer el glucósido cardíaco de la biomasa, en el que el glucósido cardíaco comprende oleandrina;
- separar la biomasa del fluido supercrítico; y
- 25 eliminar el fluido supercrítico formando de este modo un extracto obtenido con fluido supercrítico que comprende el glucósido cardíaco y al menos otro agente farmacológicamente activo extraíble con fluido supercrítico; en el que el fluido supercrítico comprende dióxido de carbono y un modificador seleccionado del grupo que consiste en etanol, propanol, metanol, acetato de etilo, acetona y cloruro de metileno;
- en el que la extracción se lleva a cabo a una presión de 28 MPa o de 27 a 32 MPa, y a una temperatura de 50 °C o de 40 a 60 °C, y
- 30 (i) en el que la relación de dióxido de carbono y modificador a biomasa es 50:1 o de 45:1 a 60:1 en base al peso de dióxido de carbono, modificador y biomasa combinados,
- o
- (ii) en el que la relación de dióxido de carbono y etanol a biomasa es de 40:1 a 45:1 en base al peso de dióxido de carbono, el etanol y la biomasa combinados.
- 35 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el modificador es etanol usado en una relación de 35 kg a 75 kg de etanol por kg de biomasa.

FIG. 1A

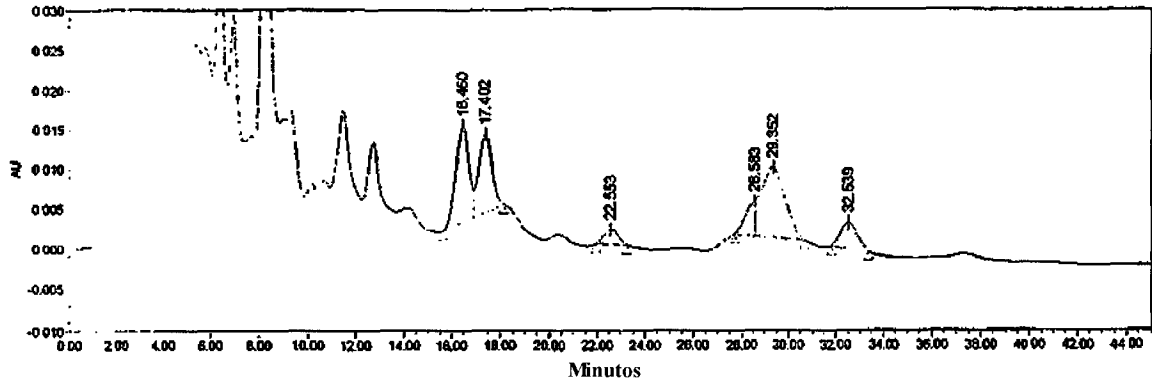


FIG. 1B

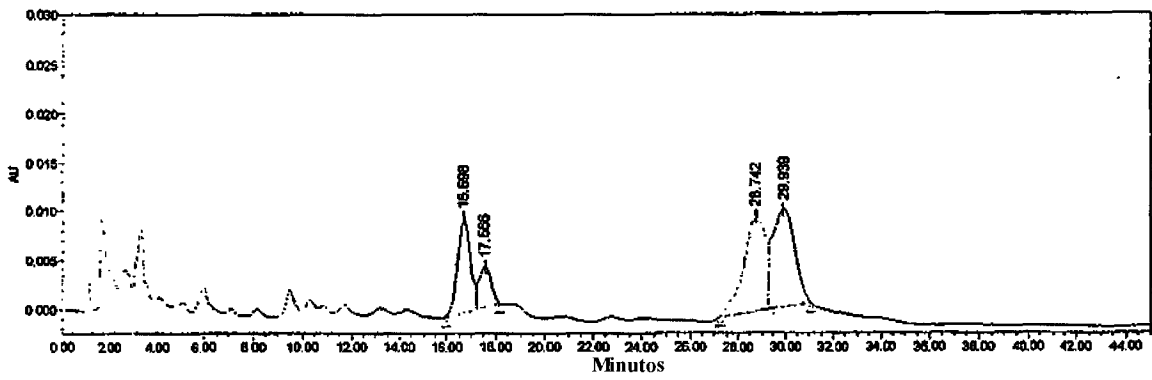


FIG. 2

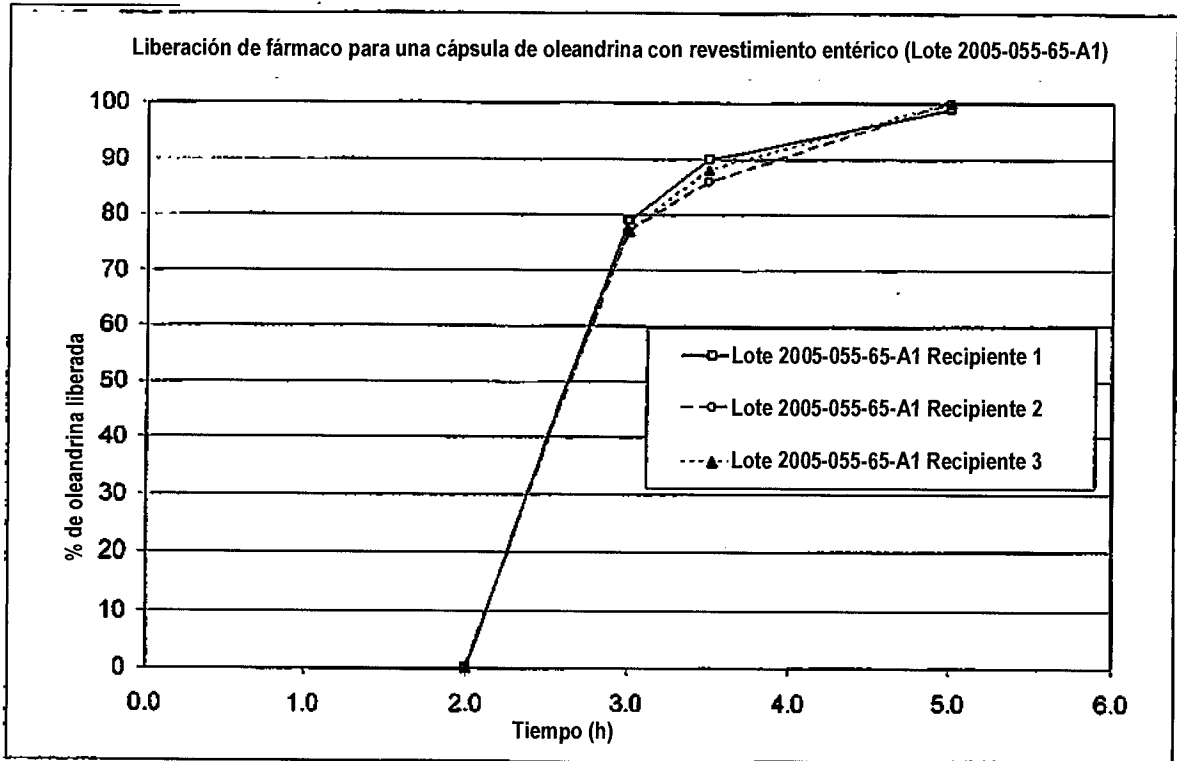


FIG. 3

