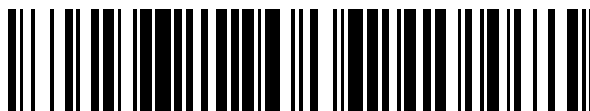


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 723**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/44** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2008** **E 08020342 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012** **EP 2062571**

54 Título: **Composición farmacéutica auto-emulsionante con biodisponibilidad mejorada**

30 Prioridad:

**21.11.2007 US 944239**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2013**

73 Titular/es:

**INNOPHARMAX INC. (100.0%)**  
**9F., No.22 Lane. 478 Rueiguang Rd., Neihu**  
**District**  
**Taipei 11492, TW**

72 Inventor/es:

**HAO, WEI-HUA;**  
**WANG, JONG-JING y**  
**HSU, CHANG-SHAN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 396 723 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica auto-emulsionante con biodisponibilidad mejorada

5 La invención concierne a una composición farmacéutica auto-emulsionante oral que contiene un fármaco lipofílico, un portador hidrofílico, y un surfactante. Dicha composición auto-emulsiona inmediatamente a micromicelas a un tamaño de alrededor de 10 a alrededor de 800nm una vez que entra en contacto con el fluido gastrointestinal.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

10 El sistema de administración de fármacos oral es la vía de administración a largo plazo y más generalmente aceptada para tratar enfermedades. Sin embargo, alrededor del 50% de los fármacos en total encuentran limitaciones en la administración oral debido a la alta liposolubilidad. Además, alrededor del 40% de los fármacos recientemente desarrollados son liposolubles. Como los gránulos de la mayoría de los fármacos lipofílicos apenas son infiltrados por los fluidos gastrointestinales, muestran una tasa de liberación y solubilidad más pobre cuando se administran como pastillas o cápsulas convencionales, y por lo tanto muestran menor biodisponibilidad. Además, la absorción de fármacos en individuos diferentes puede diferir significativamente debido a diferencias en la función gastrointestinal y en la ingesta de alimentos. Por lo tanto, es bastante difícil determinar y controlar la dosificación. En vista de lo anterior, mejorar la absorción de los fármacos administrados oralmente es el punto clave para resolver el problema de la baja biodisponibilidad de fármacos poco solubles.

Hasta la fecha, se han usado los siguientes métodos para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles:

- 25 a) Convertir los fármacos poco solubles en sales o ésteres solubles
- b) Reducir el tamaño de partículas y aumentar el área de superficie total para mejorar la disolución del fármaco. Se hace normalmente por procesos mecánicos.
- c) Aumentar la solubilidad del fármaco en agua añadiendo agentes solubilizantes.
- 30 d) La técnica de la "Dispersión sólida" (SDS), que produce un sistema de dispersión sólida dispersada homogéneamente mezclando uno o más ingredientes activos y excipientes. Los métodos comúnmente usados son el método solvente, el método de fusión, método solvente en aerosol, y el método de molienda. La ventaja de esta técnica es que mejora la disolución y la biodisponibilidad de los fármacos.

35 Sin embargo, se han encontrado inconvenientes con los métodos anteriores. por ejemplo, aunque fármacos ácidos o básicos débiles poco solubles pueden convertirse a sales solubles para la administración del fármaco, dichas sales solubles pueden volver a fármacos ácidos o básicos débiles poco solubles debido al cambio de pH en el tracto gastrointestinal, resultando así en la precipitación de los fármacos. Por otro lado, la cantidad de portadores usados en la técnica de dispersión sólida es a menudo grande, y por lo tanto si la dosificación del ingrediente principal es alta, las pastillas o cápsulas formadas serán grandes en volumen y difíciles de tragar. Además como los portadores usados son habitualmente caros y el método de secado por pulverización o secado por congelación requiere instalaciones y procesos particulares, el coste de producción es bastante alto. Aunque se puede adoptar el método solvente tradicional en su lugar, es difícil de tratar con co-precipitados con alta viscosidad. Recientemente, se ha utilizado el método de fusión para llenar directamente las cápsulas. Sin embargo, el agua en el revestimiento de las cápsulas puede influenciar la estabilidad de las dispersiones sólidas. Además, como los fármacos poco solubles pueden no mostrar alta permeabilidad en el tracto gastrointestinal, es importante evitar la cristalización de los fármacos como resultado de su incapacidad de ser absorbidos inmediatamente después de formar la solución supersaturada.

50 Recientemente, ha habido gran interés en preparar formulaciones orales usando formulaciones basadas en lípidos, y una nueva técnica llamada "sistema de administración de fármacos auto-emulsionante/microemulsionante" (SEDDES/SMEDDS) ha sido desarrollada y usada para mejorar la solubilidad al agua y la biodisponibilidad de los fármacos hidrofóbicos después de la administración oral. Normalmente el SEDDES/SMEDDS está compuesto de aceite, un surfactante, un cosurfactante o solubilizante, y un fármaco. El principio fundamental de dicho sistema es que cuando el SEDDES/SMEDDS entra en contacto con el agua, forma espontáneamente microemulsiones de aceite en agua bajo agitación mecánica ligera. Consecuentemente, un fármaco puede ser formulado para disolverse en una formulación basada en líquido que no contiene una fase acuosa. Puede ser llenado en cápsulas suaves/duras para formar formulaciones orales sólidas. Después de ser administrado de forma oral y contactar con los fluidos gastrointestinales, dicha formulación es capaz de auto-emulsionarse en microemulsiones inmediatamente para facilitar la dispersión, disolución, estabilidad y absorción del fármaco, mejorando así la biodisponibilidad de dicho fármaco. Comparado con las emulsiones/microemulsiones, el SEDDES/SMEDDS no sólo tiene la misma ventaja de facilitar la solubilidad de fármacos hidrofóbicos, sino que también supera el inconveniente de la estratificación de emulsiones después de asentarse durante largo tiempo. El SEDDES/SMEDDS puede ser fácilmente almacenado ya que pertenece a un sistema termodinámico estable. Además como el proceso para su producción es fácil y conveniente, el SEDDES/SMEDDS se está volviendo un campo importante en el desarrollo farmacéutico.

Las emulsiones/microemulsiones formadas por el SEDDS/SMEDDS muestran buena estabilidad termodinámica y transparencia óptica. La principal diferencia entre las anteriores microemulsiones y las emulsiones comunes reside en el tamaño de partícula de las gotitas. El tamaño de las gotitas de la emulsión común varía de entre 0,2 y 10  $\mu\text{m}$ , y la de las gotitas de microemulsión formadas por el SMEDDS generalmente varía entre 2 y 100 nm (dichas gotitas se llaman gotitas de nano partículas). Como el tamaño de partícula es pequeño, el área de la superficie total de las mismas para la absorción y dispersión es significativamente mayor que la de la forma de dosificación sólida y puede penetrar fácilmente el tracto gastrointestinal y ser absorbida. La biodisponibilidad del fármaco es por lo tanto mejorada. Además para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos hidrofóbicos, el SEDDS/SMEDDS es también capaz de incorporar fármacos de péptido/proteína en la fase oleosa de las gotitas de tal forma que los fármacos no se descompondrán por enzimas en el tracto gastrointestinal.

A pesar de las ventajas anteriores, el SEDDS/SMEDDS todavía tiene muchos inconvenientes. El SEDDS/SMEDDS está compuesto de un aceite, un surfactante, un solubilizante, y un fármaco. El solubilizante, que generalmente es un solvente orgánico, se volatiliza y disminuye extremadamente con facilidad en la forma de o una solución o una cápsula, y esto resulta en la destrucción del equilibrio entre las fases, la precipitación de los fármacos, o el cambio en el tamaño de las gotitas, y afecta a la biodisponibilidad del fármaco. Además, como se requiere que los fármacos sean solubles en el sistema de la fase de aceite, sólo los fármacos de la Clase IV, que tienen una solubilidad al agua extremadamente baja, son más adecuados para ser usados en el SEDDS/SMEDDS. Además, el aceite usado comúnmente, como el aceite de ricino, es altamente tóxico. Como el excipiente del aceite contenido en el SEDDS/SMEDDS es fácilmente desnaturalizado debido a la oxidación, y es difícil de controlar los tamaños de partículas de las emulsiones formadas por la utilización del excipiente del aceite, y el envasado y almacenamiento del SEDDS/SMEDDS requería un control estricto de la humedad y la temperatura, aumentando así el coste de producción. Por lo tanto, todavía hay necesidad de desarrollar una nueva forma de dosificación para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos hidrofóbicos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que mejora la solubilidad y la biodisponibilidad de los fármacos lipofílicos. El sistema usado en la presente invención muestra bien la función del SEDDS/SMEDDS en ausencia de una fase de aceite tradicional. Además, la composición puede ser preparada fácilmente y es conveniente para tomar. También muestra buena estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo.

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica administrada oralmente para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco lipofílico, un portador hidrofílico, y un surfactante, en donde el valor HLB de dicha composición varía de alrededor de 8 a alrededor de 15.

Otro objeto de la invención es proporcionar una emulsión/microemulsión que está formada por la composición farmacéutica oral de la invención.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para preparar la composición farmacéutica oral de la invención, que comprende disolver un fármaco en un portador solvente hidrofílico, añadir más de un surfactante, y ajustar el valor HLB de tal forma que varíe de alrededor de 8 a alrededor de 15.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar un método para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco lipofílico en un paciente bajo terapia, que comprende administrar oralmente a dicho paciente la composición farmacéutica de la presente invención.

Todavía otro objeto de la invención es proporcionar un método de administrar un ingrediente activo farmacéutico a un huésped para aumentar la biodisponibilidad del ingrediente activo farmacéutico, que comprende los pasos de: a) proporcionar una composición farmacéutica oral de la invención para la administración oral; y b) administrar dicha composición al mencionado huésped para la ingestión, por lo que dicha composición entra en contacto con los fluidos biológicos del cuerpo y aumenta la biodisponibilidad del ingrediente activo farmacéutico.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra las curvas de disolución in vitro de las Formulaciones (II)-1 a -3.

La Figura 2 muestra las curvas de disolución in vitro de las Formulaciones (III)-1 a -3.

La Figura 3 muestra las curvas de disolución in vitro de las Formulaciones (IV)-1 a -3.

La Figura 4 muestra las curvas de disolución in vitro de las Formulaciones (V)-1 a -3.

La Figura 5 muestra las curvas de disolución in vitro de las Formulaciones Tacromilus I y II.

La Figura 6 muestra la concentración de sangre frente a las curvas de tiempo de la formulación (V)-3 cápsula suave, Formulación (I)-1 cápsula suave, y Formulación (I)-1 cápsula dura.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina de otra manera en la presente, los términos científicos y técnicos usados en conexión con la presente invención tendrán los significados que se entienden comúnmente por aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica. El significado y ámbito de los términos debería ser claro; sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente prevalecerán sobre cualquier definición del diccionario o extrínseca.

A menos que se requiera de otra manera por el contexto, los términos singulares incluirán el plural y los términos plurales incluirán el singular.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica administrada oralmente que mejora la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos lipofílicos, que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un fármaco lipofílico, un portador solvente hidrofílico, y un surfactante, en donde el valor HLB de dicha composición varía de alrededor de 8 a alrededor de 15. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención entra en contacto con el fluido gastrointestinal, emulsiona espontáneamente formando micromicelas con el fármaco contenido en la misma en ausencia de la fase de aceite fácilmente oxidada en la parte rica en aceite convencional del sistema ternario para formar emulsiones/microemulsiones. Por ejemplo, la fase aceite puede ser aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de canola, aceite de girasol, o aceite triglicérido de cadena media.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" debe entenderse que significa una dosis del fármaco efectiva en ejercer un efecto terapéutico. Para una preparación oral de la invención, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una dosis del fármaco que, después de la absorción en el cuerpo a través de las paredes del tracto GI, entrega una concentración de fármaco en la sangre efectiva para ejercer un efecto terapéutico en un órgano objetivo. Las personas con un conocimiento ordinario de la técnica entenderán que las cantidades del fármaco presentadas en la composición varían con la situación particular, incluyendo pero no limitado a, el modo de administración, el tamaño, edad y condición del sujeto y similares. Además estas cantidades efectivas pueden ser determinadas fácilmente por el médico sin experimentación indebida. Se prefiere que el fármaco esté presente en cantidades que varían de alrededor de un 0,1% a alrededor de un 50% por peso de la composición y más preferiblemente en una cantidad que varía de alrededor de un 1% a alrededor de un 40% por peso.

De acuerdo con la presente invención, los fármacos lipofílicos incluyen, pero no están limitados a, fármacos inmunológicos, fármacos anti-infecciosos, fármacos antihipertensivos, fármacos para disminuir lípidos en sangre, antiácidos, sustancias antiinflamatorias, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores cerebrales, psicotrópicos, antineoplásticos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, vitaminas, estrogénicos, preparaciones antidiarreicas, fármacos antianginosos, vasodilatadores, antiarrítmicos, fármacos antimigrañas, anticoagulantes y fármacos antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, fármacos antinauseas, anticonvulsivos, antiepilépticos, fármacos neuromusculares, fármacos que actúan en el SNC (sistema Nervioso Central), agentes hiper- e hipoglucémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y nutricionales, fármacos contra la obesidad, fármacos anabólicos, antiasmáticos, expectorantes, fármacos o sustancias para la tos que actúan localmente en la boca, o una combinación de los mismos y similares. La composición de la invención puede contener una combinación de más de un ingrediente activo. Las realizaciones preferidas del fármaco son ciclosporina, tacrolimus, ibuprofeno, cetoprofeno, nifedipina, amlodipina, y simvastatina.

El portador hidrofílico usado en la presente invención puede ser no tóxico y bien tolerado fisiológicamente. Además, el portador debería permitir la incorporación del fármaco en el portador. De acuerdo con la presente invención, el portador hidrofílico incluye, pero no está limitado a, etanol, isopropanol, propilenglicol, y polietilenglicol (como el PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, PEG 1000, PEG2000, PEG3000, PEG4000, PEG6000, ó el PEG8000). Cualquiera de los portadores anteriormente mencionados puede ser usado sólo o en combinación con uno o más portadores. En la composición de la presente invención, se prefiere que el portador esté presente en cantidades que varían de alrededor de un 1% a alrededor de un 30% por peso de la composición y más preferiblemente en una cantidad que varía de alrededor de un 2% a alrededor de un 20% por peso.

El surfactante usado en la presente invención puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica, que incluye, pero no está limitado a, surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, y surfactantes no iónicos. El surfactante usado en la presente invención deberá poseer un valor HLB (Equilibrio Lipofílico Hidrofílico) de más de alrededor de 2 de acuerdo con el sistema HLB que es bien conocido por aquellos expertos en la técnica. El valor HLB proporciona un medio para clasificar los surfactantes de acuerdo con el equilibrio entre las partes hidrofílicas y lipofílicas del agente surfactante. Esto es, cuanto mayor sea el valor HLB, más hidrofílico es el agente surfactante. Típicamente, el surfactante usado en la presente invención tiene un valor HLB que varía de alrededor de 2 a alrededor de 18. Las realizaciones preferidas del surfactante son el aceite de ricino hidrogenado PEG 40, el

polisorbato, cocamidopropilbetaína, cocoato de glicerilo, glicéridos caprílicos/cápricos PEG 6, Poloxmer, Labrafil M1944CS, Labrafil M2125CS, Labrasol, Cremophor EL, Cremophor H, Brij y Spans. Cualquiera de los surfactantes mencionados puede ser usado solo o en combinación con uno o más surfactantes. en la composición de la presente invención, se prefiere que el surfactante esté presente en cantidades que varían de alrededor de un 10% a alrededor de un 90% por peso de la composición y más preferiblemente en una cantidad que varía de alrededor de un 20% a alrededor de un 85% por peso.

Un aspecto esencial de la composición farmacéutica de la presente invención es que forma una emulsión/microemulsión cuando se pone en contacto con una solución acuosa, por ejemplo fluido gastrointestinal. La microemulsión formada de esta forma es termodinámicamente estable cuando entra en contacto con los fluidos gastrointestinales de mamíferos. Sin embargo, hasta que la composición entra en contacto con el fluido gastrointestinal, no es una emulsión/microemulsión. Si se forma una emulsión/microemulsión, consiste de gotitas sustancialmente uniformes y esféricas. El tamaño de partícula de las gotitas en la presente invención es menor de alrededor de 800 nm, preferiblemente de alrededor de 10 nm a alrededor de 800 nm.

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser preparada mezclando el fármaco lipofílico, el portador hidrofílico y el surfactante por agitación. Preferiblemente, se mezclan uno o más surfactantes, y se añaden adicionalmente uno o más portadores hidrofílicos a la mezcla anterior en un vaso de precipitados o matraz a temperatura ambiente por un mezclador magnético o agitador para obtener una solución homogénea. Son entonces añadidos uno o más fármacos y se sigue con agitación adicional hasta que se obtiene una solución clara para formar una mezcla que tiene un valor HLB que varía entre alrededor de 8 y alrededor de 15. Observar que se debe evitar la incorporación de aire en la solución mientras se realiza la mezcla.

Para la administración oral de la composición que tiene el fármaco lipofílico, la composición es preferiblemente encapsulada en una cápsula suave o dura sellada. La cápsula es típicamente de una clase que se disuelve en una región particular del tracto GI, liberando ahí su contenido. un ejemplo de dicha cápsula es una cápsula de gelatina suave o dura con recubrimiento entérico. El recubrimiento entérico, como se conoce per se, es el recubrimiento con una sustancia o una combinación de sustancias que resiste la disolución en el fluido gástrico pero se desintegra en el intestino.

La presente invención se explica con mayor detalles en los siguientes métodos analíticos no limitativos y los resultados obtenidos de los mismos:

#### Ejemplo 1

| Ingredientes | mg/cápsula |        |
|--------------|------------|--------|
|              | F(I)-1     | F(I)-2 |
| Ciclosporina | 100        | 100    |
| EtOH         | 117,6      | 141    |
| Tween80      | 758        | 758    |
| TOTAL        | 975,6      | 999    |

Se añadió la ciclosporina y se mezcló con Tween80 y etanol, y las mezclas fueron agitadas hasta que se obtuvieron soluciones claras. Las formulaciones F(I)-1 y F(I)-2 obtenidas tienen los valores HLB de 14,0 y 13,9, respectivamente. Se llenaron 975,6 mg y 999 mg respectivamente de las soluciones claras de las dos formulaciones en cápsulas para pruebas adicionales.

#### Ejemplo 2

| Ingredientes | mg/cápsula |
|--------------|------------|
|              | F(I)-3     |
| Ciclosporina | 100        |
| EtOH         | 117        |
| Labrasol     | 758        |
| TOTAL        | 975        |

Se añadió la ciclosporina y se mezcló con labrasol y etanol, y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución clara. La formulación F(I)-3 obtenida tiene los valores HLB de 13,1. Se llenaron 975 mg de la solución clara de la formulación en cápsulas para pruebas adicionales.

### Ejemplo 3

| Ingredientes     | mg/cápsula |         |         |
|------------------|------------|---------|---------|
|                  | F(II)-1    | F(II)-2 | F(II)-3 |
| Ciclosporina     | 100,0      | 100,0   | 100,0   |
| EtOH             | 117,5      | 117,5   | 117,5   |
| Labrafil M2125CS | 84,5       | 189,5   | 324,5   |
| Tween80          | 758,0      | 758,0   | 758,0   |
| TOTAL            | 1060       | 1165    | 1300    |

Se añadió la ciclosporina y se mezcló con Labrafil M2125CS, Tween80 y etanol, y las mezclas se agitaron hasta que se obtuvieron soluciones claras. Las formulaciones F(II)-1, F(II)-2 y F(II)-3 obtenidas tienen los valores HLB de 13,1, 12,2 y 11,3, respectivamente. Se llenaron 1060 mg, 1165 mg, y 1300 mg respectivamente de las soluciones claras de las tres formulaciones en cápsulas para pruebas adicionales.

### Ejemplo 4

| Ingredientes   | mg/cápsula |          |          |
|----------------|------------|----------|----------|
|                | F(III)-1   | F(III)-2 | F(III)-3 |
| Ciclosporina   | 100,0      | 100,0    | 100,0    |
| EtOH           | 117,5      | 117,5    | 117,5    |
| Propilenglicol | 189,5      | 324,5    | 454,5    |
| Tween80        | 758,0      | 758,0    | 758,0    |
| TOTAL          | 1165       | 1300     | 1430     |

Se añadió la ciclosporina y se mezcló con propilenglicol, Tween80 y etanol, y las mezclas se agitaron hasta que se obtuvieron soluciones claras. Las formulaciones F(III)-1, F(III)-2 y F(III)-3 obtenidas tienen valores HLB de 13,0, 12,4 y 12,0, respectivamente. Se llenaron 1165 mg, 1300 mg y 1430 mg respectivamente de las soluciones claras de las tres formulaciones en cápsulas para pruebas adicionales.

### Ejemplo 5

| Ingredientes     | mg/cápsula |         |         |
|------------------|------------|---------|---------|
|                  | F(IV)-1    | F(IV)-2 | F(IV)-3 |
| Ciclosporina     | 100,0      | 100,0   | 100,0   |
| EtOH             | 117,5      | 117,5   | 117,5   |
| Labrafil M1944CS | 84,5       | 189,5   | 324,5   |
| Tween80          | 758,0      | 758,0   | 758,0   |
| TOTAL            | 1060       | 1165    | 1300    |

Se añadió la ciclosporina y se mezcló con Labrafil M1944CS, Tween80 y etanol, y las mezclas se agitaron hasta que se obtuvieron soluciones claras. Las formulaciones F(IV)-1, F(IV)-2 y F(IV)-3 obtenidas tienen valores HLB de 13,1, 12,2 y 11,3, respectivamente. Se llenaron 1060 mg, 1165 mg y 1300 mg respectivamente de las soluciones claras de las tres formulaciones en cápsulas para pruebas adicionales.

### Ejemplo 6

| Ingredientes     | mg/cápsula |        |        |
|------------------|------------|--------|--------|
|                  | F(V)-1     | F(V)-2 | F(V)-3 |
| Ciclosporina     | 100,0      | 100,0  | 100,0  |
| EtOH             | 117,5      | 117,5  | 117,5  |
| Labrafil M1944CS | 36,0       | 166,5  | 242,0  |
| Tween80          | 758,0      | 666,0  | 590,0  |
| TOTAL            | 1011,5     | 1050   | 1049,5 |

Se añadió la ciclosporina y se mezcló con Labrafil M1944CS, Tween80 y etanol, y las mezclas se agitaron hasta que se obtuvieron soluciones claras. Las formulaciones F(V)-1, F(V)-2 y F(V)-3 obtenidas tienen valores HLB de 13,6, 12,2 y 11,3, respectivamente. Se llenaron 1011,5 mg, 1050 mg y 1049,5 mg respectivamente de las soluciones claras de las tres formulaciones en cápsulas para pruebas adicionales.

#### Ejemplo 7

| Ingredientes     | mg/cápsula      |  |
|------------------|-----------------|--|
|                  | Tacrolimus F(I) |  |
| Tacrolimus       | 1,0             |  |
| EtOH             | 8,7             |  |
| Labrafil M1944CS | 17,3            |  |
| Tween80          | 43,0            |  |
| TOTAL            | 70              |  |

Se añadió Tacrolimus y se mezcló con Labrafil M1944CS, Tween80 y etanol, y a mezcla fue agitada hasta que se obtuvo una solución clara. La formulación Tacrolimus F(I) obtenida tiene los valores HLB de 11,3. Se llenaron 70 mg de la solución clara de la formulación en cápsulas para pruebas adicionales.

#### Ejemplo 8

| Ingredientes | mg/cápsula       |  |
|--------------|------------------|--|
|              | Tacrolimus F(II) |  |
| Tacrolimus   | 5,0              |  |
| EtOH         | 43,5             |  |
| Tween80      | 301,5            |  |
| TOTAL        | 70               |  |

Se añadió Tacrolimus y se mezcló con Tween80 y etanol, y a mezcla fue agitada hasta que se obtuvo una solución clara. La formulación Tacrolimus F(II) obtenida tiene los valores HLB de 14,1. Se llenaron 350 mg de la solución clara de la formulación en cápsulas para pruebas adicionales.

#### Ejemplo 9

| Ingredientes | mg/cápsula |
|--------------|------------|
| Cetoprofeno  | 100,0      |
| EtOH         | 118,0      |
| Tween80      | 758,0      |
| TOTAL        | 976,0      |

Se añadió Cetoprofeno y se mezcló con Tween80 y etanol, y a mezcla fue agitada hasta que se obtuvo una solución clara. La formulación Cetoprofeno obtenida tiene los valores HLB de 14. Se llenaron 976 mg de la solución clara de la formulación en cápsulas para pruebas adicionales.

### Ejemplo 10 Prueba de Disolución

La prueba de disolución se llevó a cabo por los procedimientos siguientes:

- 5 Instrumento: Logan UDT-804 (USA)  
Medio: se prepararon 500 ml de solución de 0,1N HCl añadiendo 8,5 ml de 37% de HCl concentrado en 900 ml de agua destilada seguido por la agitación y mezcla homogénea de la solución y llevándola a un volumen total de 1L.  
Aparato USP 2 (Paleta): 50 rpm  
10 Temperatura:  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$   
Tiempo de muestra (min): 7, 15, 30, 45, 60, 90 y 123  
Procedimientos:
- 15 i. se vertieron 500 ml de solución de 0,1N HCl en cada uno de los 6 recipientes de disolución para ser precalentados. La temperatura de la cámara de baño de agua se mantuvo a  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  y el equipo de agitación del probador de la disolución se ajustó de acuerdo con las propias necesidades.  
ii. La temperatura del medio de disolución se midió con un termómetro. La prueba de disolución se llevó a cabo una vez que la temperatura alcanzó  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ .  
iii. Una cápsula de cada formulación se dejó caer en un recipiente de disolución.  
20 iv. Las muestras fueron recogidas en los siguientes puntos temporales: 7 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, y 120 min.  
v. Las muestras fueron filtradas con filtros hechos de PVDF con un tamaño de poro de  $0,45 \mu\text{m}$ , y después se midió la concentración del fármaco de las muestras por HPLC.
- 25 La medición HPLC se llevó a cabo con el siguiente equipo y condiciones:
- 30 i. Fase móvil: se preparó una mezcla de agua destilada: acetonitrilo: metil terc-butil éter: ácido fosfórico (v/v/v/v) = 440: 510 : 45: 1. La mezcla fue filtrada con un filtro hecho de Nylon 66 con un tamaño de poro de  $0,45 \mu\text{m}$ . La mezcla fue sonicada durante al menos 30 minutos por un sonicador ultrasónico para retirar el gas contenido en el líquido.  
ii. Bomba (bomba L-7100, HITACHI, JAPON)- caudal: 1,5 ml/min  
iii. Detector (Detector UV L-7400, HITACHI, JAPON)- longitud de onda: 210-nm  
iv. Los frascos de la muestra fueron posicionados en el portamuestras del automuestreador (Automuestreador L-7200, HITACHI, JAPON) y el volumen de inyección se estableció a 20  $\mu\text{l}$ .  
35 v. Columna: columna de 4,6-mm x 250 cm que contiene USP envasado L1.  
vi. Temperatura de la Columna. La columna fue colocada en un horno de columna de  $80^\circ \text{C}$ .
- 40 Como muestran los resultados de la prueba de disolución en las Figuras 1 a 5, los fármacos contenidos en los productos farmacéuticos preparados de acuerdo con la invención pueden ser disueltos eficientemente y liberados de los mismos, y la disolución puede ser controlada ajustando el valor HLB del sistema de administración del fármaco.

### Ejemplo 11 medición de los Tamaños de partícula de las Microemulsiones

- 45 El tamaño de las microemulsiones formadas por las formulaciones de los Ejemplos 3 a 8 en la solución de 0,1 N HCl (un fluido gástrico artificial) se midió por los procedimientos siguientes:
- 50 i. Se vertieron 500 ml de 0,1 N HCl 8el medio de disolución (en el recipiente de disolución y se calentó a  $37^\circ \text{C}$ .  
ii. una vez que la temperatura alcanzó  $37^\circ \text{C}$ , se añadió 1 ml de solución de cada formulación en el recipiente de disolución.  
iii. La mezcla fue agitada por paletas a 50 rpm durante 30 minutos.  
iv. Alrededor de 3 ml de la mezclas tomaron y se añadieron a una cubeta de muestra, y después se midieron los tamaños de partícula de las microemulsiones formadas en una dispersión de luz dinámica (Zetasizer 3000, Malvern Inst., UK) siguiendo las instrucciones dadas en los manuales proporcionados por el fabricante.
- 55 Los resultados de los tamaños de partícula de las microemulsiones formadas por las formulaciones de la presente invención se muestran en la Tabla 1.
- 60

65

Tabla 1

| Formulaciones         | Tamaños de partícula (nm) (MEDIA±DS) |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Ciclosporina F(I)-1   | 652,3±11,8                           |
| Ciclosporina F(I)-2   | 733,8±28,4                           |
| Ciclosporina F(III)-1 | 733,6±34,0                           |
| Ciclosporina F(III)-2 | 601,4±13,8                           |
| Ciclosporina F(III)-3 | 570,6±13,8                           |
| Ciclosporina F(V)-1   | 271,4±18,9                           |
| Ciclosporina F(V)-2   | 236,4±4,0                            |
| Ciclosporina F(V)-3   | 230,4±12,5                           |
| Tacrolimus F(I)       | 290,3±9,0                            |
| Cetoprofeno           | 9,5±2,7                              |

Como se muestra en la Tabla 1, las formulaciones de ciclosporina del Ejemplo 1, que tienen varias proporciones de etanol y un único surfactante, formaron todas espontáneamente microemulsiones en el fluido gástrico artificial. Las formulaciones de ciclosporina de los Ejemplos 4 y 6, que tienen varias especies y proporciones de surfactantes y valores HLB entre 8 y 15, son todas capaces de formar espontáneamente microemulsiones en el fluido gástrico artificial. Las formulaciones de los Ejemplos 7 y 9, que tienen varios fármacos, mostraron todas buena capacidad auto-emulsionante. Los resultados anteriores sugieren que el sistema de administración de fármacos de la presente invención puede ser aplicado a varios fármacos o ingredientes activos.

#### Ejemplo 12 Prueba de Estabilidad

El tamaño de partícula de las microemulsiones formadas por las formulaciones de los Ejemplos 3 a 8 en la solución de 0,1 N HCl (un fluido gástrico artificial) se midió por los siguientes procedimientos:

La prueba de estabilidad se llevó a cabo de acuerdo con las Directrices ICH. Las cápsulas llenadas con F(V)-3 fueron colocadas individualmente en termohigrostatos diferentes con tres temperaturas y humedades diferentes, ajustadas a 25° C/60%±5%RH, 30° C/60%±5%RH, y 40° C/75%±5%RH. Los contenidos restantes de los ingredientes principales fueron analizados de acuerdo con el método HPLC anterior después de 0, 2 y 3 meses de almacenamiento. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 2.

| Tiempo de Almacenamiento | Temperatura de almacenamiento |
|--------------------------|-------------------------------|
|                          | 25 °C                         |
| mes 0                    | 100.5                         |
| 2 meses                  | --                            |
| 3 meses                  | 100.8                         |

Como se muestra en la Tabla 2, el ingrediente activo en la composición farmacéutica de la invención es muy estable tras almacenamiento a largo plazo, incluso con una temperatura de 40° C.

#### Ejemplo 13 Prueba de Biodisponibilidad Oral

La prueba de biodisponibilidad se realizó en 2 voluntarios masculinos jóvenes sanos para cada uno de los fármacos de ciclosporina que contienen F(I)-1 (cápsula dura), F(I)-1 (cápsula blanda) y F(V)-3. Después de una noche de ayuno, se administró una única dosis de las formulaciones de prueba a los voluntarios, y las muestras de sangre de los sujetos fueron recogidas antes de la dosis, (0 h) y al de 0,5 h, 1 h, 1,33 h, 1,67 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 4 h, 6 h, 9 h, 12 h y 24 h de la administración del fármaco. Las concentraciones de plasma de ciclosporina se determinaron por cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección de masa (LC-mass).

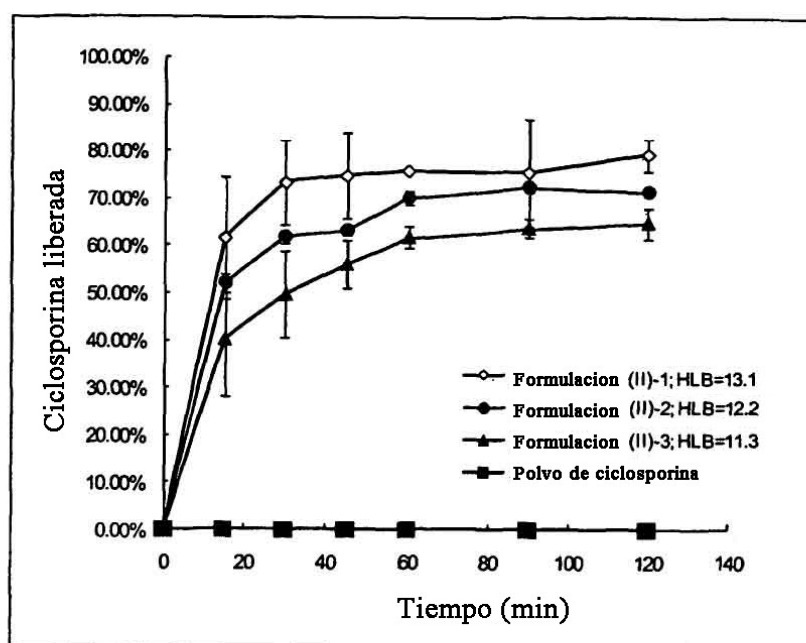
la Figura 6 revela que todas las Formulaciones de ciclosporina (I)-1 y (V)-3 tienen una buena biodisponibilidad oral de ciclosporina en humanos.

REFERENCIAS

|    |                 |
|----|-----------------|
| 5  | US 6.436.430 B1 |
|    | US 6.312.704 B1 |
|    | US 6.057.289    |
|    | US 5.965.160    |
| 10 | US 5.993.858    |
|    | US 6.054.136    |
|    | US 6.458.373 B1 |
|    | US 6.596.306 B1 |
|    | US 6.638.522 B1 |
| 15 | US 7.094.804 B2 |
|    | US 6.960.563 B2 |

# REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica auto-emulsionante oral, que comprende
  - 5 (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco lipofílico;
  - (b) polisorbato;
  - (c) polioxigliceridos de oleoil; y
  - (d) uno o más portadores hidrofílicos seleccionados del grupo que consiste de etanol, isopropanol, polietilenglicol (PEG), glicerina, propilenglicol, y combinaciones de los mismos, en donde el valor de equilibrio
  - 10 lipofílico hidrofílico (valor HLB) de dicha composición varía de alrededor de 8 a alrededor de 15, y la composición no contiene una fase de aceite.
2. La composición farmacéutica auto-emulsionante oral de la Reivindicación 1, en donde el fármaco es un agente inmunológico, un agente antiinfeccioso, un agente antihipertensivo, o un agente reductor de lípidos en sangre.
3. La composición farmacéutica auto-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el fármaco es ciclosporina, tacrolimus, ibuprofeno, cetoprofeno, nifedipina, amlodipino, o simvastatina.
4. La composición farmacéutica auto-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mencionada composición forma emulsiones/microemulsiones con un tamaño de partícula de menos de alrededor de 800 nm cuando la mencionada composición entra en contacto con una solución acuosa.
5. La composición farmacéutica auto-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fármaco está presente en una cantidad de alrededor de un 0,1% a alrededor de un 50% por peso de la composición.
6. La composición farmacéutica auto-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el portador hidrofílico está presente en una cantidad de alrededor de un 1% a alrededor de un 30% por peso de la composición.
7. La composición farmacéutica auto-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el surfactante está presente en una cantidad de alrededor de un 10% a alrededor de un 90% por peso de la composición.
8. un método de preparara la composición farmacéutica auto-emulsionante oral de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende mezclar el fármaco lipofílico, polisorbato, polioxigliceridos de oleoil y el portador hidrofílico por agitación.
9. El método de acuerdo con la Reivindicación 8, que comprende los pasos de disolver el fármaco en una mezcla que comprende polisorbato, polioxigliceridos de oleoil y el portador hidrofílico, se obtiene de este modo la composición que tiene el valor HLB variando de alrededor de 8 a alrededor de 15.
10. El método de acuerdo con la Reivindicación 8 ó 9, que además comprende el paso de encapsular la composición en una cápsula suave o dura sellada.
11. La composición farmacéutica auto micro-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el fármaco lipofílico es ciclosporina.
12. La composición farmacéutica auto micro-emulsionante oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 11, en donde el portador(es) hidrofílico es etanol.

**Figura 1**

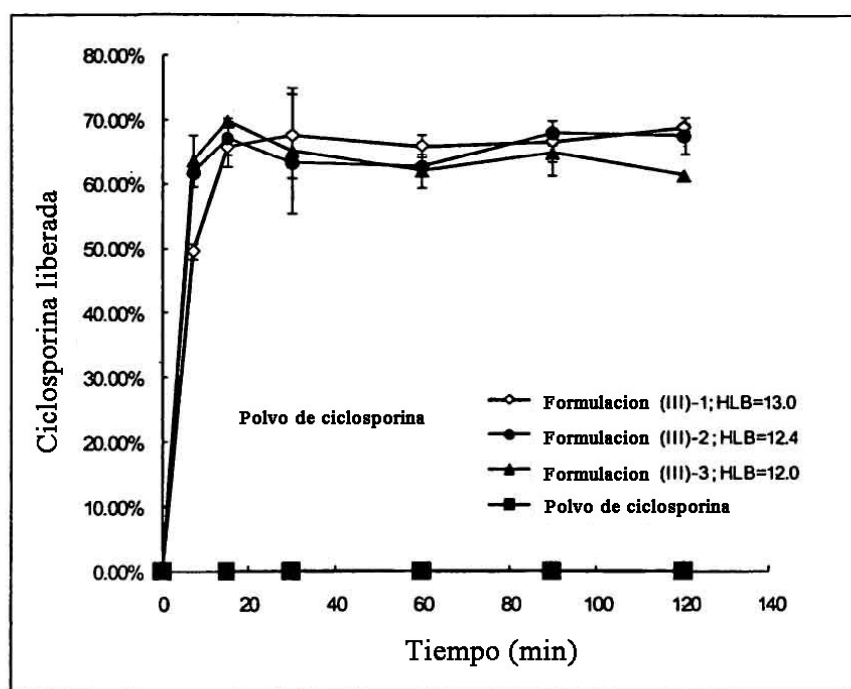
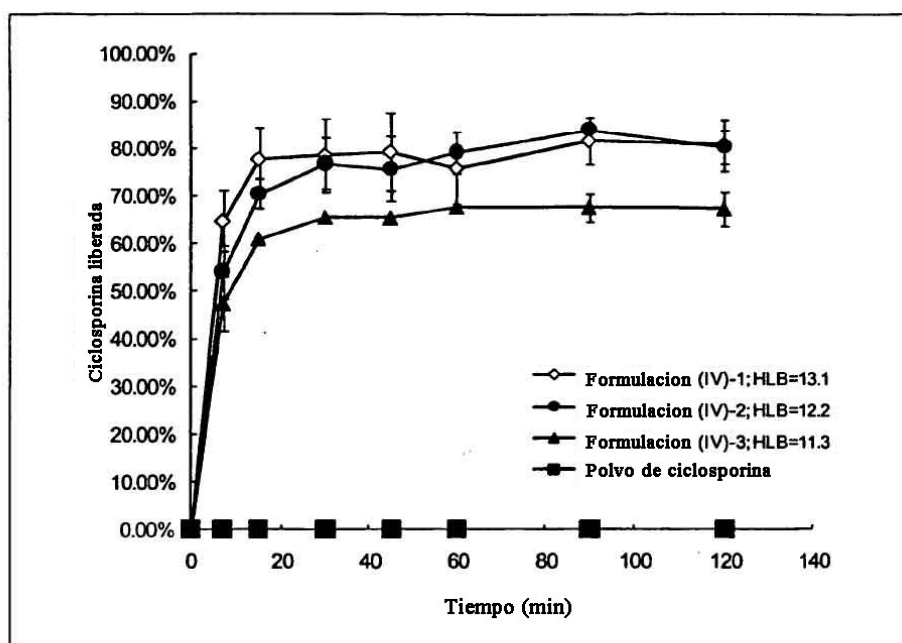
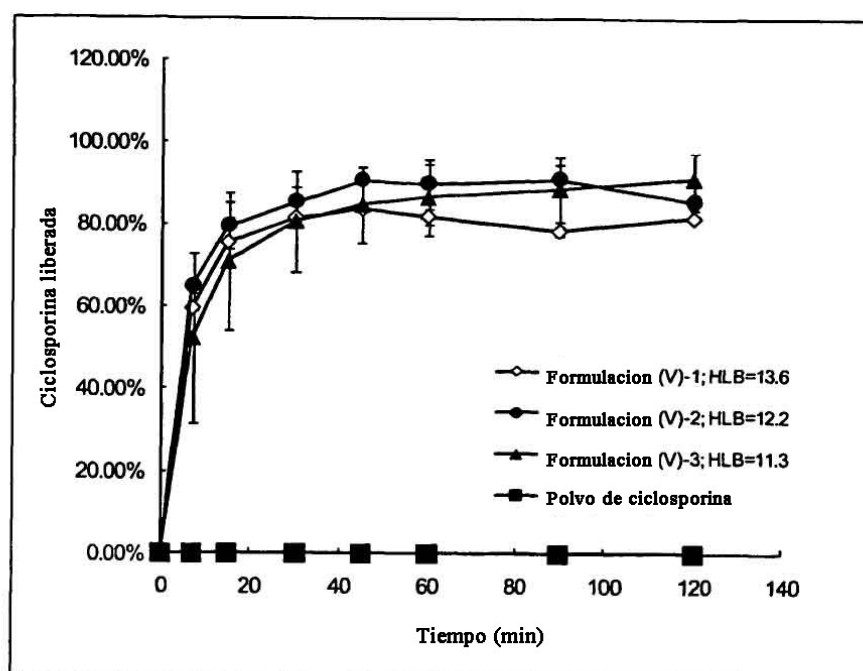
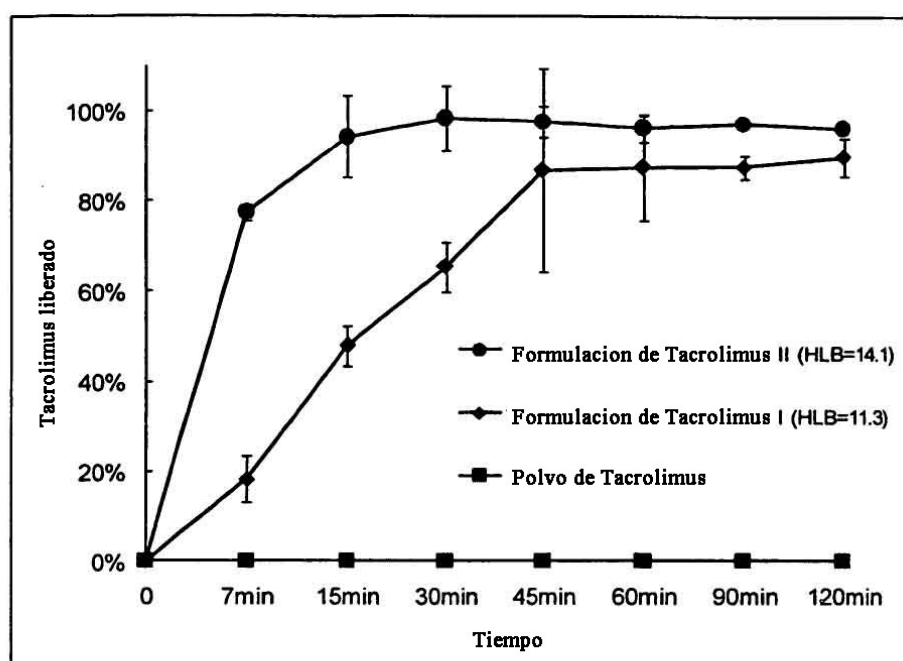


Figura 2

**Figura 3**

**Figura 4**

**Figura 5**

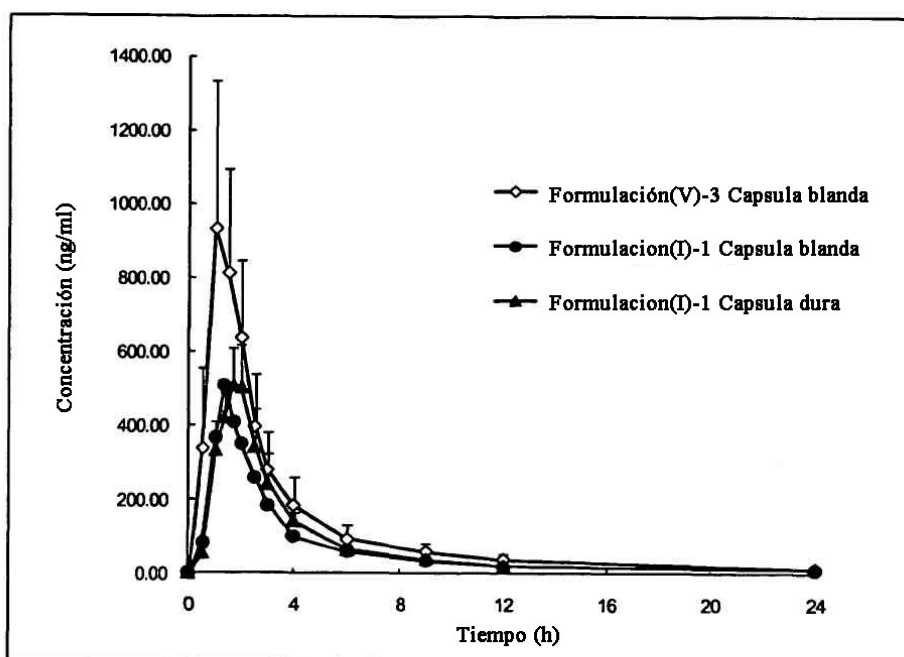


Figura 6