

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 125**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2008 E 08787353 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2192893**

54 Título: **Composición antifúngica**

30 Prioridad:

**21.08.2007 EP 07114652**

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

**16.11.2015**

73 Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE 487  
4005 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BUCHER, CHRISTIAN;  
DITZINGER, GÜNTER;  
DUBOIS, ESTELLE y  
MARCHAUD, DELPHINE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

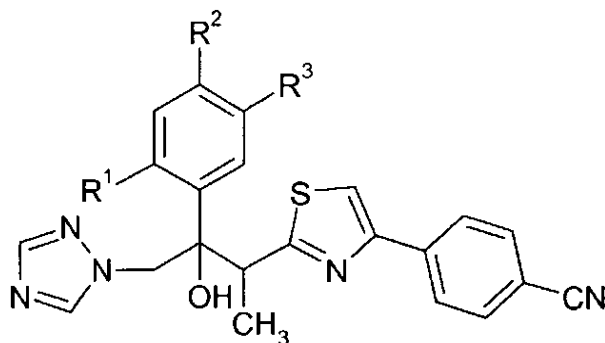
**ES 2 551 125 T3**

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 antifúngica

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas mejoradas para uso oral que comprenden fármacos antifúngicos, en particular compuestos antifúngicamente activos de fórmula (I):



(I)

5

en la que

10  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente entre sí hidrógeno, F o Cl o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, como por ejemplo, 3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol descrito en la patente internacional WO-A-99/45008 (también conocido como BAL 4815) o ravuconazol, 3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, es decir, el análogo de 2,4-difluorofenilo del compuesto ya mencionado y descrito en la patente europea EP-A 0 667 346 o sus sales de adición de ácido. Las composiciones que comprenden antifúngicos como éstos son vitales, en particular para el tratamiento oral de micosis sistémicas graves como, por ejemplo, aspergilosis diseminada.

15 Los compuestos de fórmula (I), sin embargo, como muchos otros fármacos, son más bien lipófilos y correspondientemente de muy deficiente solubilidad en medio acuoso. Esto se aplica también a muchas sales de dichos fármacos, por ejemplo, las sales de adición de ácido clorhídrico. Como consecuencia de la solubilidad limitada de dichos fármacos en medio acuoso, su biodisponibilidad es también más bien baja normalmente después de administración oral, de manera que es difícil retener una concentración terapéuticamente eficaz.

20 Una propuesta muy popular conocida en la técnica para superar los problemas de biodisponibilidad con compuestos fuertemente lipófilos es el diseño de profármacos adecuados que presenten una solubilidad mejorada en agua, una estrategia que también se ha intentado, por ejemplo, en el caso de 3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol (BAL 4815) descrito, por ejemplo, en la patente europea EP-A-1 280 795 dirigida a ciertos profármacos de dicho compuesto antifúngicamente activo. Se intentó una propuesta similar a continuación con el correspondiente 2,4-difluorofenil-derivado (ravuconazol) que se ha convertido en su di-lisina fosfoéster (BMS-379224) para mejorar su solubilidad en medio acuoso.

25 Otros medios conocidos para mejorar la biodisponibilidad de compuestos de solubles en agua deficientes, son la formación de partículas del fármaco en el intervalo de sub-micrómetro (micro o nanopartículas) o la formación de disoluciones sólidas o dispersiones sólidas, cada una incorporada de manera apropiada en formulaciones aplicadas por vía oral (como comprimidos o cápsulas). Estas tecnologías mejoran la disolución intrínseca de estos compuestos, y así por aumento del gradiente de concentración en la barrera celular epitelial en el sistema gastrointestinal (GI), que mejora la biodisponibilidad oral.

30 Una propuesta más reciente, adicional, para mejorar la biodisponibilidad de fármacos deficientemente solubles después de administración oral es la formulación de dichos fármacos en los denominados Sistemas de Suministro de Fármacos Auto-emulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés) o Sistemas de Suministro de Fármacos Micro-emulsionantes (SMEDDS, por sus siglas en inglés), composiciones de materia que comprenden una fase lipídica para disolver el fármaco lipófilo y uno o más tensioactivos/tensioactivos conjuntos adecuados. Debido a una combinación cuidadosamente seleccionada de tensioactivos y tensioactivos conjuntos incorporados estos sistemas tienden a formar instantáneamente micelas cuando se ponen en contacto con medio acuoso, en particular fluidos gastrointestinales, conduciendo así a pseudo-solubilización y absorción mejorada del fármaco en el sistema gastrointestinal (GI).

40 La patente de EE.UU. 6.054.136 describe dichos sistemas como un medio para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, que son difíciles de disolver. Se ejemplifican sistemas para suministro de indometacina oral y diclofenaco sódico, es decir, de compuestos que son muy diferentes en estructura química de los compuestos de fórmula (I). Dichos sistemas de suministro de fármacos auto-emulsionantes se basan en una mezcla de glicéridos poliglicolizados  $C_8$ - $C_{18}$  insaturados con un valor de HLB (Balance Hidrófilo-Lipófilo, por sus siglas en inglés) igual a 6

45

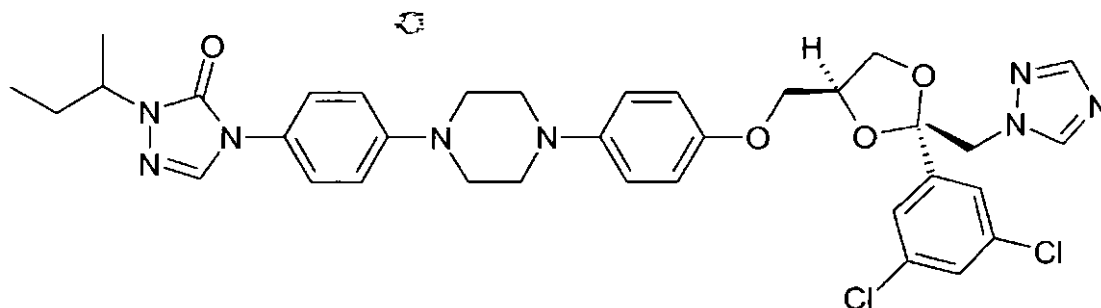
(LABRAFIL® WL 2609 BS) como la fase lipófila, glicéridos poliglicolizados C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> con un valor HLB menor que 16 (LABRASOL®) como el tensioactivo y un oleato de poliglicerol de valor de HLB 10 (PLUROL OLEIQUE®) como el tensioactivo conjunto del sistema de suministro de fármacos.

Otra referencia de la técnica anterior, la patente de EE.UU. 6.652.865, describe sistemas auto-microemulsionantes que están destinados a mejorar la biodisponibilidad sistémica de los derivados de estatina, que están sometidos a un metabolismo de primer paso intestinal relativamente alto, en particular simvastatina, por inhibición de este metabolismo de primer paso. El sistema auto-microemulsionante usado es una mezcla de:

- una fase lipófila que comprende una mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y mono- y/o diésteres de polietilenglicol con al menos un ácido graso seleccionado del grupo que comprende ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> con un valor HLB menor que 20, incluyendo los productos comerciales GELUCIRE® 44/14 (un macroglicérido de lauroilo) y LABRAFIL® M1944CS (un macroglicérido de oleoilo)
- una fase tensioactiva que comprende una mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y mono- y/o diésteres de polietilenglicol con ácido caprílico y ácido cáprico con un valor de HLB entre 5 y 20, incluyendo el producto comercial LABRASOL® (un macroglicérido de caprilocaproilo) y
- una fase de tensioactivo conjunto que comprende al menos un éster de un alcohol con al menos un ácido graso elegido del grupo que comprende ésteres caprílicos de propilenglicol, ésteres láuricos de propilenglicol y ésteres oleicos de poliglicerol, incluyendo los productos comerciales CAPRYLLOL® 90 (monocaprilato de propilenglicol), CAPRYOL® PGMC (un caprilato de propilenglicol) y LAUROGLYCOL® 90 (monolaurato de propilenglicol).

Además de los constituyentes ya mencionados, se han encontrado otros numerosos excipientes para formular sistemas de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionantes farmacéuticamente útiles o recién desarrollados durante los últimos años, muchos de los cuales también están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Gattefossé S. A., F-Saint-Priest.

En "A new self-emulsionante formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption"; J. Control: Release (2.006) 110 (2), 332-338, Hong JY et al. sugieren dicho sistema de suministro de fármacos auto-emulsionante para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco antifúngico soluble, libre, también, es decir de itraconazol, para hacer el compuesto (más) adecuado para administración oral. El itraconazol presenta la siguiente estructura química:



Según la referencia, se encontró que una mezcla de (etoxietoxi)etanol (Transcutol); el copolímero de polioxitileno-polioxiopropileno no iónico disponible con el nombre comercial Pluronic® L64 (CAS-Nº 11104-97-5) y acetato de tocoferol proporcionaba la máxima solubilidad para itraconazol, y que esta solubilidad se mejoraba aún más cuando se añadía HCl. Se mostró además que esta mezcla mejoraba enormemente la biodisponibilidad de itraconazol después de dosis oral e independientemente de una eventual ingestión de alimento.

Mientras el principio de los sistemas de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionantes parece así – a primera vista – que es fácilmente aplicable para hacer fármacos deficientemente solubles en agua, incluyendo el fármaco antifúngico itraconazol, más biodisponible después de administración oral, sólo se han formulado con éxito muy pocos productos farmacéuticos en el mercado como un sistema auto-(micro)emulsionante, aunque el número de fármacos hidrófobos ha aumentado significativamente en los últimos años. Sin embargo, no todo fármaco hidrófobo reúne los requisitos para tales sistemas y, por otra parte, las ligeras diferencias en la estructura química de un fármaco requieren con frecuencia el uso de un sistema compuesto de manera diferente, a fin de que el diseño de un sistema de suministro de fármacos auto-emulsionante apropiado esté limitado en realidad al uso de compuestos de una estructura química más bien específica sólo. Por otro lado, la conocida eficacia de un cierto sistema para un tipo específico de fármaco no permite pronosticar, cómo funcionaría dicho sistema con otro fármaco y/o cómo el sistema conocido se puede cambiar sistemáticamente para que funcione con otro fármaco. Un simple ajuste de rutina de un sistema de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionante existente es a lo sumo prometedor para un fármaco muy estrechamente relacionado químicamente, si es del todo, pero queda un difícil problema para diseñar dicho

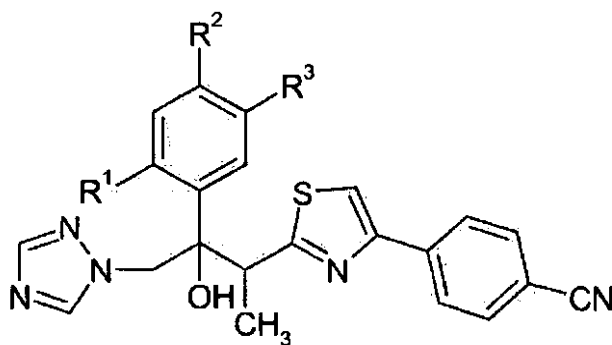
sistema para cualquier nuevo tipo de fármaco que parezca suficientemente eficiente para uso práctico.

En particular, en el caso de los fármacos antifúngicos de fórmula (I) (BAL 4815 o ravuconazol, respectivamente), la propuesta de profármaco para mejorar su solubilidad en agua fue preferida obviamente por los expertos en la materia.

- 5 La patente de EE.UU. 2005/0186142A1 proporciona un método para mejorar el suministro dérmico o transdérmico de un azol terapéutico incluyendo ravuconazol por liberación de un producto espumado de un conjunto de envase de aerosol incluyendo un contenedor presurizado y una salida, en el que el conjunto aloja una composición que puede formar espuma que comprende: (i) el aerosol terapéutico, (ii) al menos un portador orgánico, un codisolvente, un emoliente y mezclas de los mismos a una concentración de 2 a 50% en peso, (iii) 0,01 a 5% en peso de un agente tensoactivo, (iv) 0,01 a 5% en peso de un aditivo polimérico seleccionado de un agente bioadhesivo y un agente de cambio de fase y (v) un propelente licuado o de gas comprimido a una concentración de 3 a 25% en peso de la composición, en el que la solubilidad del azol en la composición después de espumación es mayor que la solubilidad del azol en el conjunto de aerosol, a fin de que el producto espumado suministre un azol de solubilidad mejorada a la superficie dérmica.
- 10
- 15 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) no se deben convertir necesariamente en un profármaco para aumentar su solubilidad en medio acuoso y/o su biodisponibilidad oral como se hace hasta ahora en la técnica, sino que estos compuestos se pueden formular con eficacia como un sistema de suministro de fármacos auto-emulsionante o auto-microemulsionante (referido en lo siguiente como "auto-(micro)emulsionante"). De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un sistema de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionante para mejorar la solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) indicada anteriormente o de sales de adición de ácido de los mismos en medio acuoso, en particular en las condiciones encontradas en el sistema gastrointestinal y para mejorar la biodisponibilidad de dichos compuestos después de administración oral de esta manera.
- 20

25 Un primer objeto de la presente invención es, por lo tanto, una composición farmacéutica para administración oral que es auto-(micro)emulsionante en contacto con una fase acuosa, en particular fluidos gastrointestinales y que comprende:

(a) un compuesto antifúngicamente activo de fórmula (I):



(I)

en la que

$R^1$  y  $R^3$  son F y  $R^2$  es hidrógeno o

30  $R^1$  y  $R^2$  son F y  $R^3$  es hidrógeno o

una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos y

(b) un portador que comprende un componente solubilizante para el componente (a) antifúngicamente eficaz y que tiene un valor HLB menor que 20, comprendiendo dicho componente solubilizante una mezcla de:

35 (b1) una mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y de mono- y/o diésteres de polietilenglicol con al menos un ácido graso elegido del grupo que comprende ácidos grasos  $C_8$ - $C_{18}$  (por ejemplo, Gelucire 44/14; Labrafil M 1944 CS) y

(b2) una mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y de mono- y/o diésteres de polietilenglicol con ácido caprílico y ácido cáprico (por ejemplo, Labrasol),

en la que el compuesto antifúngicamente activo de fórmula (I) o la sal de adición de ácido

farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 2 a 20 por ciento en peso basado en la composición total y uno del componente (b1) o (b2) está presente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración oral que es auto-(micro)emulsionante en contacto con una fase acuosa, en particular fluidos gastrointestinales, según la presente invención significa que son sistemas de suministro de fármacos auto-emulsionantes o auto-(micro)emulsionantes (SEDDS/SMEDDS) como se mencionó anteriormente, es decir, son mezclas sustancialmente isotrópicas que comprenden aceites naturales o sintéticos, tensoactivos y/o tensoactivos conjuntos sólidos o líquidos como los componentes esenciales. Con agitación suave seguido por dilución en medio acuoso, tal como fluidos GI, estos sistemas pueden formar emulsiones o  
10 microemulsiones de aceite en agua (ac/ag) finas. Las formulaciones auto-emulsionantes se extienden fácilmente en el tubo GI y la motilidad digestiva del estómago y el intestino proporciona la agitación necesaria para auto-emulsificación. SEDDS produce típicamente emulsiones con un tamaño de gotita entre 100 y 300 nm mientras que SMEDDS forma microemulsiones transparentes con un tamaño de gotita menor que 50 nm. Cuando se compara con emulsiones, que son formas sensibles y dispersadas metaestables, los sistemas de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionantes son formulaciones físicamente estables que son fáciles de fabricar. Para los compuestos de  
15 fórmula (I) que presentan absorción limitada por la velocidad de disolución sustancialmente, estos sistemas proporcionan una mejora en la velocidad y extensión de absorción y dan como resultado perfiles de tiempo en sangre más reproducibles.

20 El compuesto de fórmula (I) está presente en las composiciones según la presente invención en una cantidad de 2 a 20, preferiblemente 5 a 15, lo más preferiblemente 5 a 12 por ciento en peso, basado en la composición total.

Estos sistemas comprenden una cantidad antifúngicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), es decir una cantidad como ya se especificó anteriormente.

25 El componente (a) de las composiciones farmacéuticas según la invención incluye el compuesto de fórmula (I), en la que  $R^1$  y  $R^2$  son F y  $R^3$  es hidrógeno y sus sales de adición de ácido, en particular la sal de adición de ácido clorhídrico, así como especialmente el compuesto de fórmula (I), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son F y  $R^2$  es hidrógeno y sus sales de adición de ácido, en particular la sal de adición de ácido clorhídrico de las que la última sustancia es la más preferida.

30 Como se sabe a partir de la técnica anterior, por ejemplo, la Patente de EE.UU. 6.054.136, la formación de la (micro)emulsión al contacto del sistema de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionante permite que se disuelvan instantáneamente fármacos insolubles en agua normalmente presentándolos en la forma de una estructura supramolecular en forma de multipartículas.

El sistema de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionante según la presente invención para los compuestos de fórmula (I) puede estar, a temperatura ambiente (es decir, 10 a 30°C), en forma sólida o líquida dependiendo de la naturaleza de las sustancias grasas de las que están constituidos.

35 Por consiguiente y como se sabe, se puede incorporar el sistema de suministro de fármacos auto-(micro)emulsionante por ejemplo, en cápsulas duras o blandas hechas de gelatina o de fuentes vegetales como por ejemplo, hipromelosa, en forma líquida, opcionalmente mientras está caliente, y después, dependiendo de la naturaleza de sus constituyentes, queda líquido o se hace semisólido a temperatura ambiente. El procedimiento de fabricación consiste así normalmente en mezclar simplemente juntos todos los constituyentes, incluyendo el  
40 compuesto de fórmula (I), con o sin calentamiento dependiendo de las características fisicoquímicas de los excipientes y posterior carga de la mezcla en cápsulas duras o blandas, usando procedimientos de fabricación clásicos, por ejemplo, tecnología de tinte rotativo.

45 En la descripción a continuación y en las reivindicaciones la expresión "fase acuosa" indica el medio fisiológico in vivo como se presenta él mismo después de la ingesta de la composición, el pH de la cual varía como una función del estado del sistema gastrointestinal, o un medio fisiológico in vitro reconstituido, formándose después la microemulsión en simple contacto con la fase acuosa, sin ingestión. Todos los porcentajes en este texto de solicitud se proporcionan en una base en peso, si no se indica nada más (porcentaje en peso; % e. p.).

El componente (b1) o componente (b2) puede ser por ejemplo, el componente principal de las composiciones según la invención estando presente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso de la composición.

50 En la práctica, la mezcla de mono-, di- y triésteres de glicerol y mono- y diésteres de polietilenglicol (PEG) con al menos un ácido graso seleccionado del grupo que comprende ácidos grasos  $C_8$ - $C_{18}$  saturados e insaturados (b1) se obtiene por ejemplo, como se describe en la Patente de EE.UU. 6.054.136, por una reacción de alcoholisis de un polietilenglicol con un peso molecular de entre 300 y 1.500 y de un aceite vegetal hidrogenado que consiste en una mezcla en proporciones variables, dependiendo de su naturaleza, de mono-, di- y triglicéridos de al menos un ácido graso, por ejemplo, ácido caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico y/o esteárico. La mezcla también se puede  
55 obtener, por ejemplo, por esterificación de glicerol y polietilenglicol de un peso molecular de entre 300 y 1.500 con al menos uno de los ácidos grasos descritos anteriormente o alternativamente mezclando ésteres de glicerol y condensados de óxido de etileno con al menos uno de dichos ácidos grasos.

Un producto que corresponde a dicha definición es por ejemplo, Gelucire®44/14 (vendido por Gattefossé S. A., F-Saint-Priest) con un HLB de aproximadamente 14.

5 El componente (b1) presenta en general un valor de HLB menor que 20, preferiblemente menor que 16, más preferiblemente de 3 a 15. Si el componente (b1) es el principal componente de las composiciones preferiblemente está presente en cantidades de 60 por ciento en peso y más, lo más preferiblemente en cantidades de 70 a 95 por ciento de la composición.

10 La mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y de mono- y/o diésteres de polietilenglicol con ácido caprílico y ácido cáprico (b2) se puede obtener de la misma manera que se describió previamente, por ejemplo, por reacción de alcoholisis partiendo con polietilenglicol con un peso molecular de entre 200 y 600 y una fracción de aceite vegetal hidrogenado que es rico en éster de glicerol, con ácido caprílico y ácido cáprico o por esterificación de glicerol y polietilenglicol con ácido cáprico y ácido caprílico o por mezcla de un éster de glicerol y condensados de óxido de etileno con ácido caprílico y ácido cáprico. Preferiblemente, el producto resultante presenta un valor de HLB de entre 5 y 20, más preferiblemente 10 a 20, por ejemplo, aproximadamente 14.

15 Un producto que corresponde a la definición ya mencionada es por ejemplo el producto Labrasol® (vendido por Gattefossé S. A., F-Saint-Priest), un glicérido de caprilcaproil-macrogol con un valor de HLB de aproximadamente 14, también conocido por tener la función de un tensioactivo. Corresponde a la monografía de la 4ª edición de la Farmacopea Europea titulada "glicérido de caprilcaproil-macrogol". Si el componente (b2) es el componente principal de las composiciones está presente preferiblemente en una cantidad de 55 a 75 por ciento, más preferiblemente 55 a 65 por ciento, en peso de la composición.

20 Las composiciones preferidas en particular de acuerdo con la invención son aquéllas que comprenden un compuesto antifúngicamente activo de fórmula (I) en forma de la base libre.

En particular, en este tipo de composiciones el componente (b1) está presente más preferiblemente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total y -simultáneamente- en una cantidad de 70 o mayor que 70 por ciento en peso del portador total.

25 Otras realizaciones específicas de la presente invención comprenden una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), en particular una correspondiente sal de adición de ácido clorhídrico.

En una realización de este tipo de composición el componente (b1) está presente preferiblemente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total.

30 En otra realización preferida más de este tipo de composición el componente (b2) está presente preferiblemente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total y -simultáneamente- en una cantidad de 65 o mayor que 65 por ciento en peso del portador total.

35 En una realización específica de la última composición el componente (b1) comprende una mezcla de mono-, di- y triésteres de glicerol y mono- y diésteres de polietilenglicol con ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> saturados e insaturados. Los productos que corresponden a esta definición son por ejemplo los productos Labrafil®M1944CS y Labrafil®M2125CS (vendidos por Gattefossé S. A., F-Saint-Priest) y según las monografías de la 4ª edición de la Farmacopea Europea con los nombres respectivos "Oleoyl Macrogolglycerides" y "Linoleoyl Macrogolglycerides".

40 Una composición preferida más en particular de acuerdo con este tipo comprende una mezcla de mono-, di- y triésteres de glicerol y mono- y diésteres de polietilenglicol con ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> saturados e insaturados que tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 como Labrafil®M1944CS y representa 15 a 20 por ciento en peso de la composición.

45 El portador de las composiciones de la presente invención puede comprender además componentes auxiliares adicionales, por ejemplo, un componente tensioactivo y/o tensioactivo conjunto ("(co)tensioactivo"). Los tensioactivos conjuntos adecuados incluyen, por ejemplo, tensioactivos particularmente no iónicos como monoésteres de ácido graso de sorbitán como por ejemplo monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán o monooleato de sorbitán, etc. o monoésteres de ácido graso de polioxietileno y sorbitán, como, por ejemplo, monolauratos de polioxietileno-sorbitán, monopalmitatos de polioxietileno-sorbitán, monoestearatos de polioxietileno-sorbitán o monooleatos de polioxietileno-sorbitán o derivados de aceite de ricino de polioxietileno (hidrogenado) como, por ejemplo, aceite de ricino de polioxietileno 35, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 40 o ésteres de sacarosa y ácido graso o ésteres de ácido graso de (poli)glicerilo como, por ejemplo, monolinoleato de glicerilo, monooleato de glicerilo (por ejemplo, Peceol) u oleato de poliglicerilo y similares. Alternativamente, se pueden usar vitamina E tocoferol succinato de propilenglicol (Vitamina E TGPS), hidroxistearato de polioxietileno 15 o monolaurato de decaglicerina.

55 Más preferiblemente, sin embargo, el portador de las composiciones de la presente invención comprende además como componente auxiliar

(b3) un componente que comprende al menos un éster de un alcohol con al menos un ácido graso seleccionado del grupo que comprende ésteres caprílicos de propilenglicol, ésteres láuricos de propilenglicol y ésteres oleicos de poliglicerol (por ejemplo, Lauroglycol 90; Capryol 90).

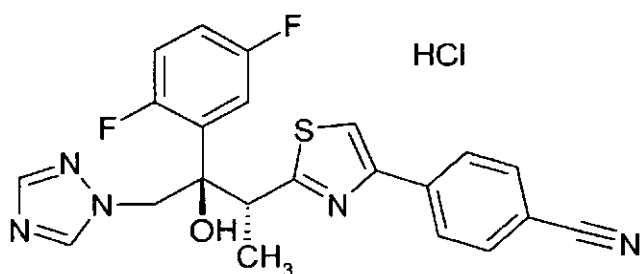
5 El componente (b3) está presente preferiblemente en una relación en peso de componente (b2) a componente (b3) de 0,2 a 10, preferiblemente 4 a 6,5. La combinación de componente (b2) y (b3) actúa por ejemplo, como un sistema tensioactivo/tensioactivo conjunto.

10 El componente (b3), la fase de tensioactivo conjunto, presenta un valor de HLB de aproximadamente 4 a 10. Monocaprilato de propilenglicol como, por ejemplo, Capryol 90® (vendido por Gattefossé S. A., F-Saint-Priest) y monolaurato de propilenglicol, como por ejemplo, Lauroglycol 90® (vendido por Gattefossé S. A., F-Saint-Priest) son preferidos específicamente y muy adecuados para la presente invención.

El componente (b3) se usa preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,5 a 15 por ciento en peso de la composición.

15 Las composiciones específicas de acuerdo con la presente invención comprenden una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, como una correspondiente sal de adición de ácido clorhídrico y un componente (b1), que presenta un valor de HLB de aproximadamente 4 y representa 15 a 20 por ciento en peso de la composición. El componente (b2) de dichas composiciones preferiblemente comprende un macroglicérido de caprilocaproilo que presenta un valor de HLB de aproximadamente 14 y representa 55 a 65 por ciento en peso de la composición. Más preferiblemente, también está presente un componente (b3) que presenta un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, en particular un monolaurato de propilenglicol y  
20 presenta un valor de HLB de aproximadamente 5.

Las composiciones del tipo ya mencionado incluyen las composiciones adecuadas para uso oral que comprenden el compuesto (I-A):



(I-A)

25 están en la forma de un sistema que es auto-microemulsionante en contacto con una fase acuosa y comprende en peso:

5 a 10 por ciento del compuesto (I-A);

15 a 20 por ciento de Labrafil® M 1944 CS

60 a 65 por ciento de Labrasol®; y

8 a 12 por ciento de Lauroglycol® 90.

30 Un ejemplo específico de dicha composición comprende aproximadamente:

8 por ciento del compuesto (I-A);

18,4 por ciento de Labrafil® M 1944 CS

63,1 por ciento de Labrasol®; y

10,5 por ciento de Lauroglycol® 90

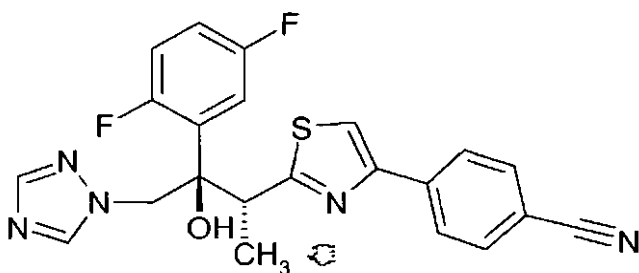
35 Preferiblemente, las composiciones de la presente invención, sin embargo, comprenden el compuesto de fórmula I en forma de la base libre.

Las realizaciones específicas de estas composiciones preferidas comprenden el componente (b1) en una cantidad de 70 a 95 por ciento en peso de la composición y dicho componente (b1) tiene más preferiblemente un valor de HLB de aproximadamente 14.

- 5 Aún más preferiblemente, dichas composiciones comprenden además un macrogolglicérido de caprilcaproílo con un valor de HLB de aproximadamente 14 y representando 10 a 20 por ciento en peso de la composición como componente (b2).

Las composiciones específicamente preferidas de dicho tipo comprenden además un componente (b3) que presenta un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, como por ejemplo, un monocaprilato de propilenglicol con un valor de HLB de aproximadamente 6.

- 10 Ejemplos específicos de este tipo de composiciones son composiciones que comprenden el compuesto (I-B):



(I-B)

y que está en la forma de un sistema que es auto-microemulsionante en contacto con una fase acuosa, comprendiendo dichas composiciones en peso:

7 a 12 por ciento del compuesto (I-B);

- 15 93 a 70 por ciento de Gelucire® 44/14.

Otra realización de dichas composiciones comprende (además de los componentes ya mencionados (a) y (b1)

(b2) 5 a 20 por ciento de Labrasol®; y

(b3) 2 a 10 por ciento de Capryol® 90.

- 20 En vez de dichos componentes (b2) y (b3), también es posible usar disolventes miscibles en agua como codisolventes, por ejemplo, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400), etanol o dietilenglicol monoetil éter, por ejemplo, Transcutol® HP, preferiblemente 2 a 10 por ciento.

Composiciones farmacéuticas específicas de dicho tipo incluyen por ejemplo lo siguiente:

	Composición		
	1	2	3
(a)	10% Compuesto I-B	10% Compuesto I-B	10% Compuesto I-B
(b1)	90% Gelucire44/14	85,5% Gelucire44/14	72% Gelucire 44/14
(b2)	-		15,4% Labrasol
(b3)	-		2,6% Capryol 90
		4,5% Transcutol	
Suma	100%	100%	100%

- 25 Las composiciones según la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en forma de masas de relleno para cápsulas duras o blandas hechas de gelatina o de fuentes vegetales como por ejemplo, hipromelosa, que



comprende la composición. Alternativamente, las composiciones se pueden aplicar en la forma de disoluciones orales, no diluidas o diluidas con agua potable u otras bebidas como zumo de naranja.

Otro aspecto de la invención es el uso de las composiciones descritas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento oral de micosis sistémicas en un mamífero, preferiblemente un ser humano, incluyendo en particular el tratamiento de aspergilosis diseminada o candidiasis.

Ejemplo 1:

Se preparan las siguientes tres composiciones

Comp.	Composición		
	1.1	1.2	1.3
(a)	10% Compuesto I-B	10% Compuesto I-B	10% Compuesto I-B
(b1)	90% Gelucire44/14	85,5% Gelucire44/14	72% Gelucire 44/14
(b2)	-		15,4% Labrasol
(b3)	-		2,6% Capryol 90
Suma	100%	100%	100%

usando el método siguiente:

10 Se ponen 0,50 g de Compuesto I-B en un matraz de vidrio transparente tapado con tornillo de 15 ml. A esto se añaden 4,50 g de la combinación de excipientes indicados en la tabla. Se cerró el matraz y se puso en un baño de ultrasonidos. La temperatura del baño se fija a 50°C para estas formulaciones semisólidas y se someten a ultrasonidos durante 90 minutos.

15 Se llenan cápsulas de gelatina duras con 650 mg de las formulaciones semisólidas y se reservan durante 24 horas, para dejar recristalizar completamente los excipientes. Después de 24 horas, se evalúa la capacidad de dilución instantánea vertiendo el contenido de una cápsula (650 mg de formulación anhidra) en 900 ml de agua desmineralizada en un recipiente de disolución clásico a 37°C provisto con una paleta a una velocidad de agitación de 10,5 rad/s (100 rpm). Se retira la cápsula de gelatina dura del recipiente para evitar cualquier efecto debido a la gelatina sobre el tamaño de partícula de la disolución.

20 Se sometieron a ultrasonidos las formulaciones líquidas durante 90 minutos a 30°C y se evaluaron directamente por goteo 650 mg de la formulación en 900 ml de agua desmineralizada en el recipiente de disolución clásica a 37°C provisto de paleta a una velocidad de agitación de 10,5 rad/s (100 rpm).

Se toman alícuotas con una pipeta de plástico después de 30 minutos y se mide el tamaño de partículas.

25 La evaluación de la capacidad de dilución se realiza sobre dos criterios, distribución de tamaño de partícula y valoración visual.

30 1. Se mide la distribución de tamaño de partícula usando un espectrómetro de correlación de fotones (PCS, por sus siglas en inglés). Se realiza la medición a 37°C sobre la muestra tomada después de 30 min en el recipiente de disolución. Se indica el tamaño de partícula por distribución de intensidad y se muestra en la tabla de resultados como valor de pico medio. En caso de múltiples picos, se ha proporcionado el porcentaje de población que corresponde a cada pico (entre paréntesis).

2. La valoración visual del aspecto en el recipiente se clasifica como sigue:

- No se puede observar partícula en suspensión y la disolución es ópticamente clara.
- No se puede observar partícula en suspensión y la disolución es turbia.
- Se pueden observar partículas en suspensión o floculación y la disolución es turbia.

35 Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

## ES 2 551 125 T3

Composición	Tamaño de partícula después de 30 min	Aspecto visual a 25°C
1.1	200 nm	<p>Recipiente ligeramente opalescente con partículas muy finas dispersadas dentro del medio que tienden a agregarse con el tiempo. Después de 1 hora, sedimentan escamas sueltas, blancas, en el fondo del recipiente.</p> <p>Medio turbio blanco en los recipientes.</p> <p>No se puede observar sedimentación en el fondo del recipiente.</p>
1.2	249,2 nm	<p>Recipiente transparente. Después de 1 hora, se pueden observar partículas en suspensión en el cuenco, que sedimentan una vez que se ha detenido la paleta.</p>
1.3	350,3 nm	<p>Ligeramente turbio después de 30 minutos.</p> <p>Después de 24 horas, se puede observar una sedimentación en el fondo del recipiente.</p>

Ejemplo 2:

- 5 Se preparan las siguientes composiciones como se describe en el Ejemplo 1:

Comp.	Composición 2.1
(a)	10% Compuesto I-A
(b1)	18% Labrafil M1944CS
(b2)	61,7% Labrasol
(b3)	10,3% Lauroglycol 90
Suma	100%

Comp.	Composición 2.2
(a)	10% Compuesto I-A
(b1)	55,8% Gelucire 44/14
(b1)	5,4% Gelucire 33/01
	10,8% Peceol
	14,4% PEG400
	3,6% Etanol
Suma	100%

(Gelucire 33/01: ésteres de glicerol de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturados, con un valor de HLB de aproximadamente 1)  
PEG400 y etanol son co-disolventes.

- 10 Ejemplo 3:

Se aplican por vía intravenosa cuatro ratas macho con 0,5 mg/kg de BAL4815 en PEG400/Etanol/tampón de fosfato

pH=7,4 (20%/5%/75%) (2 ml/kg). Se aplican por vía oral dos ratas macho/formulación en cápsula de gelatina dura (PcCaps) a una dosis de aproximadamente 2 mg/animal. Se recogieron muestras de sangre en serie en heparina de la vena *saphena*. Se analizan muestras de sangre usando método LC-MS/MS.

5 Usando las reglas trapezoidales lineales, el área bajo la curva (ABC) de los perfiles concentración sanguínea-tiempo, se calcula la biodisponibilidad oral de las diferentes composiciones como:

$$F\% = 100 * (ABC_{po}/(ABC_{iv}) * (Dosis_{iv}/Dosis_{po})$$

Composición	Biodisponibilidad oral F[%]
1.1	74%
1.2	89%
1.3	102%
2.1	90%

10 Todas las formulaciones demuestran la excelente biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica en la rata conseguida según la presente invención. A modo de tendencia hay una mejora de la biodisponibilidad oral del fármaco con la composición 1.2, 1.3 y 2.1 sobre la composición 1.1.

La biodisponibilidad oral de la composición 2.2 se mide como se describió anteriormente, proporcionando un valor de 109%.

Ejemplo 4:

Se prepara la siguiente composición según la invención:

Comp.	Composición 2,3 [mg/% e.p.]
(a)	433,3/8 el compuesto I-A
(b1)	1.000,0/18,4 Labrafil® M 1944 CS
(b2)	3.430,0/63,1 Labrasol®
(b3)	570,0/10,4 Lauroglycol® 90
Suma	100%

15 La composición representa una disolución viscosa, incolora a ligeramente amarillenta, que es auto-emulsionante al contacto con medio acuoso.

20 Se realiza un estudio de biodisponibilidad de una sola dosis en N individuos en ayunas usando la composición de este Ejemplo (N = 7, dosis de compuesto I-A 433,3 mg correspondiendo a 400 mg de base libre de fórmula I-B) y la misma cantidad en forma de polvo cargada en cápsulas duras, (N = 6). BAL8557, un profármaco soluble en agua del compuesto de fórmula I-B según la patente europea EP-A-1 280 795, se usa como un patrón (cápsula que comprende BAL 8557 en forma de polvo en una cantidad correspondiente a 400 mg de base libre de fórmula I-B; N = 3).

Los resultados de este estudio se resumen en la siguiente tabla.

25 Biodisponibilidad relativa ( $F_{rel}$ )

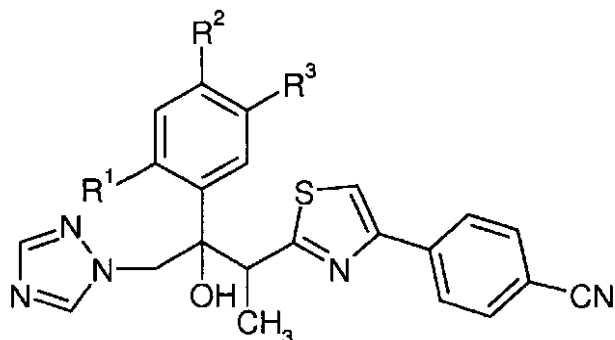
Fármaco aplicado	Formulación galénica	$T_{1/2}$ [h]	$T_{máx}$ [h]	$C_{máx}$ [ng•h/ml]	$ABC_{infinito}$ [ng•h/ml]	$F_{rel}^*$ [%]
I-A	Ejemplo 4	88	1,5	4.413	192.719	90
I-A	Polvo en cápsula	108	3	859	62.772	30
BAL 8557	Polvo en cápsula	56	3	5.566	215.413	100

5 De estos datos se observa que formular el compuesto I-A de acuerdo con la presente invención aumenta significativamente la velocidad de resorción (cf.  $T_{m\acute{a}x}$ ) así como la biodisponibilidad, que se aumenta por un factor de 3 en el caso de la presente formulación y así es comparable a la de un profármaco soluble en agua de dicho compuesto como BAL 8557.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral que es auto-emulsionante al contacto con una fase acuosa, en particular fluidos gastrointestinales, y que comprende:

(a) un compuesto antifúngicamente activo de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son F y R<sup>2</sup> es hidrógeno o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son F y R<sup>3</sup> es hidrógeno o

una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y

10 (b) un portador que comprende un componente solubilizante para el componente (a) antifúngicamente eficaz y con un valor de HLB menor que 20, comprendiendo dicho componente solubilizante una mezcla de:

(b1) una mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y de mono- y/o diésteres de polietilenglicol con al menos un ácido graso elegido del grupo que comprende ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y

15 (b2) una mezcla de mono-, di- y/o triésteres de glicerol y de mono- y/o diésteres de polietilenglicol con ácido caprílico y ácido cáprico,

en la que el compuesto antifúngicamente activo de fórmula (I) o la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 2 a 20 por ciento en peso basado en la composición total y uno del componente (b1) o (b2) está presente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total.

20 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el compuesto antifúngicamente activo o la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 5 a 15 por ciento, preferiblemente 7 a 12 por ciento, en peso basado en la composición total.

3. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende un compuesto antifúngicamente activo de fórmula (I) en forma de la base libre.

25 4. Una composición según la reivindicación 3, en la que:

(1) el componente (b1) está presente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total y

(2) el componente (b1) está presente en una cantidad de 70 o mayor que 70 por ciento en peso del portador total.

30 5. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, que comprende una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), en particular una sal de adición de ácido clorhídrico.

6. Una composición según la reivindicación 5, en la que:

(1) el componente (b2) está presente en una cantidad de 50 o mayor que 50 por ciento en peso basado en la composición total y

(2) en una cantidad de 65 o mayor que 65 por ciento en peso del portador total.

35 7. Una composición según las reivindicaciones 5 ó 6, que comprende un componente (b1), que comprende una mezcla de mono-, di- y triésteres de glicerol y de mono- y diésteres de polietilenglicol con ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>

saturados e insaturados.

8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el portador comprende:

(b3) un componente adicional que comprende al menos un éster de un alcohol con al menos un ácido graso seleccionado del grupo que comprende ésteres caprílicos de propilenglicol, ésteres láuricos de propilenglicol y ésteres oleicos de poliglicerol.

9. Una composición según la reivindicación 8, en la que la relación en peso de componente (b2) y componente (b3) es 0,2 a 10, preferiblemente 4 a 6,5.

10. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que el componente (b1) tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 y representa 15 a 20 por ciento en peso de la composición.

11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el componente (b2) comprende un macroglicérido de caprilcaproílo, presenta un valor de HLB de aproximadamente 14 y representa 55 a 65 por ciento en peso de la composición.

12. Una composición según la reivindicación 11, en la que el componente (b3) tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.

13. Una composición según la reivindicación 12, en la que el componente (b3) comprende un monolaurato de propilenglicol y tiene un valor de HLB de aproximadamente 5.

14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 u 8 y/o 9, en la que el componente (b1) tiene un valor de HLB de aproximadamente 14 y representa 70 a 95 por ciento en peso de la composición.

15. Una composición según la reivindicación 14, en la que el componente (b2) comprende un macroglicérido de caprilcaproílo, tiene un valor de HLB de aproximadamente 14 y representa 10 a 20 por ciento en peso de la composición.

16. Una composición según la reivindicación 15, en la que el componente (b3) tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.

17. Una composición según la reivindicación 16, en la que el componente (b3) comprende un monocaprilato de propilenglicol y tiene un valor de HLB de aproximadamente 6.

18. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que:

$R^1$  y  $R^3$  son F y

$R^2$  es hidrógeno.

19. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento oral de micosis sistémica en un mamífero, en particular aspergilosis diseminada o candidiasis.

20. Un producto farmacéutico que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

21. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento oral de micosis sistémica en un mamífero, en particular aspergilosis diseminada o candidiasis.