

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 927**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2011 E 11764851 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2683381**

54 Título: **Formulación que comprende un derivado de fenilaminopirimidina como agente activo**

30 Prioridad:

07.03.2011 GB 201103860

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

28.12.2015

73 Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House Road No. 2 Banjara Hills
Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**PARVATANENI, DURGA MAHESWARI;
YEDLURI, SIDDHARTHA;
APPADWEDULA, VENKATA SATYANARAYANA;
ADIBHATLA, KALI SATYA BHUJANGA RAO y
NANNAPANENI, VENKAIAH CHOWDARY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 554 927 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).

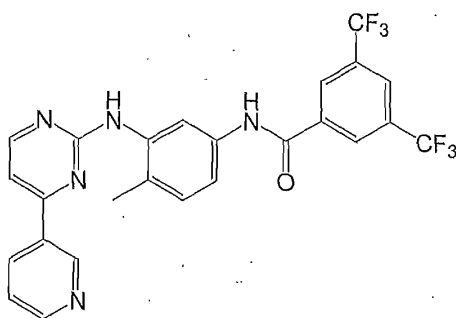
DESCRIPCIÓN

Formulación que comprende un derivado de fenilaminopirimidina como agente activo

Introducción

La presente invención pertenece a la formulación de una solución oral destinada a la autoemulsión, que contiene un derivado de fenilaminopirimidina indicado con el código de experimentación NRC-AN-019, incluyendo sus sales y polimorfos farmacéuticamente aceptables tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo para su administración por vía oral.

El NRC-AN-019 se conoce químicamente como (3,5-bis-trifluorometil)-N- [4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-feni-1]-benzamida, que es un derivado de la fenilamino pirimidina y ha sido identificado como un inhibidor de la BCR-ABL tirosina quinasa para el tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica. También se ha observado que el NRC-AN-019 es un compuesto efectivo contra otros tumores tales como el cáncer de cabeza y cuello, de próstata o similares. Su fórmula estructural es:



El NRC-AN-019 es un polvo de color amarillo claro a marrón claro, cristalino a amorfo. Su fórmula molecular es C₂₅H₁₇F₆N₅O y su masa molecular relativa es 517,44. El NRC-AN-019 es prácticamente insoluble en agua, muy ligeramente soluble en tampón acuoso de pH 1,2 y es insoluble en tampones acuosos neutros/alcalinos. La sustancia farmacéutica es soluble en dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

La presente invención hace referencia a una forma de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de NRC-AN-019, incluyendo su sales y polimorfos farmacéuticamente aceptables tales como la Forma I, Forma II y Forma III del mismo. La presente invención hace referencia, en particular, a una formulación de un sistema de administración de fármacos autoemulsionable que contiene NRC-AN-019 en solución, adecuada para su administración por vía oral. La formulación de la presente invención resulta de utilidad como un agente antineoplásico para el tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica y otros tumores tales como el cáncer de cuello y cabeza, cáncer de próstata y similares. La invención también hace referencia a un proceso para la preparación de dicha formulación.

Antecedentes y arte previo de la invención

El NRC-AN-019 es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, inhibe la función anormal de la BCR-ABL tirosina quinasa, que es producida por la anomalía del cromosoma Filadelfia y se encuentra en la Leucemia Mieloide crónica (LMC). El NRCAN-019 inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis (muerte celular programada) en líneas celulares BCR-ABL y en células leucémicas generadas por la LMC. También actúa de forma efectiva contra otros tumores tales como el cáncer de cuello y cabeza, de próstata y similares.

Desde el descubrimiento inicial de las proteínas quinasas específicas de tirosina codificadas por los virus transformantes y sus homólogos celulares normales, ha habido un gran interés en comprender su papel en el cáncer y explorar su potencial como dianas terapéuticas. Los inhibidores de la BCR-ABL tirosina quinasa comenzaron una era de terapias con dianas moleculares y marcó un gran hito en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer.

La administración de fármacos por vía oral es la vía de administración generalmente más aceptada para el tratamiento de enfermedades. Los fármacos lipófilos muestran peor solubilidad y tasa de liberación cuando se administran como comprimidos o cápsulas convencionales y, por tanto, muestran menor biodisponibilidad. Por lo tanto, a la hora de resolver el problema de la baja biodisponibilidad de un fármaco poco soluble, la mejora de la absorción del fármaco administrado por vía oral es el punto clave.

Considerando la biodisponibilidad y variabilidad del fármaco en la respuesta a la dosis del paciente, el NRC-AN-019 presenta dificultades específicas en relación a la solubilidad y al desarrollo de su formulación. Los inventores de la

presente solicitud han descubierto sorprendentemente que la tecnología de formulaciones a base de lípidos proporciona una plataforma terapéuticamente efectiva para la administración del NRC-AN-019 en términos de biodisponibilidad y respuesta farmacológica.

Se han revelado nuevos derivados de fenilaminopirimidina como inhibidores de la BCR-ABL quinasa para la terapia de la Leucemia Mieloide crónica en la solicitud de patente nº 20070232633 que corresponde a la solicitud PCT nº PCT/IN05/000243. Los intermedios novedosos que son de utilidad para la preparación de nuevos derivados de fenilaminopirimidina también se han revelado en la solicitud de patente mencionada anteriormente.

La solicitud patente estadounidense anterior describe en particular nuevos derivados de fenilaminopirimidina de la fórmula general I, que pueden ser utilizados en la terapia de la Leucemia Mieloide crónica (LMC) con soportes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Además del principio o principios activos, las composiciones farmacéuticas de la mencionada invención pueden contener uno o más excipientes o adyuvantes.

El ejemplo 14 de dicha solicitud PCT nº PCT/IN05/000243 revela formulaciones de cápsulas que comprenden compuestos activos que se preparan mediante el proceso descrito en el Ejemplo 1: (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida y el Ejemplo 3: (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida, que incluyen lactosa, polivinilpirrolidona, crospovidona y estearato de magnesio como excipientes.

Una forma en particular de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida se ha revelado en la solicitud de patente PCT nº PCT/IN05/000243 que corresponde a la solicitud de patente estadounidense nº 20080306100, y el compuesto se ha indicado como AN-019. También revela el proceso para la preparación del mismo y las composiciones farmacéuticas que contienen esta forma de cristal con su uso como agentes antitumorales en humanos.

La revelación de los diferentes polimorfos de Forma I, Forma II y Forma III es resaltada en la solicitud PCT nº PCT/IB09/005421 que corresponde a la solicitud de patente estadounidense nº 20090227611. Se revela que, a pesar de la manifestación de propiedades farmacológicas valiosas como actividades antitumorales por parte de todas las formas mencionadas anteriormente, se observó que la Forma III presenta mejor estabilidad termodinámica. Tal como se utiliza en la presente patente, las referencias a los polimorfos de Forma I, Forma II y Forma III son a los correspondientes polimorfos descritos en la PCT/IB09/005421, cuya revelación se incorpora en la presente patente como referencia.

Es bien conocido que los derivados de la fenilaminopirimidina resultan ser de gran utilidad para el tratamiento de enfermedades tumorales y cáncer positivo en BCR-ABL, tales como las leucemias [especialmente la Leucemia Mieloide crónica (LMC) y la Leucemia linfoblástica aguda, donde se encuentran mecanismos de acción especialmente apoptóticos]. En consecuencia, se está prestando interés y atención al desarrollo de más moléculas nuevas, seguido de formulaciones para la terapia efectiva.

Como la (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida, que es un nuevo derivado de la fenilaminopirimidina denominado NRC-AN-019, ha sido mencionada en el arte previo y que ha sido identificado como un inhibidor de la BCR-ABL tirosina quinasa para el tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica, surge la necesidad de desarrollar una forma de dosis adecuada para la administración por vía oral para animales de sangre caliente, tales como humanos.

El uso del NRC-AN-019 como un ingrediente farmacéutico activo en la formulación de la presente invención no ha sido descrito en el arte previo.

Se observó que la formulación en cápsula en un modo de realización de la solicitud PCT nº PCT/IN05/000243 correspondiente a la solicitud de Patente estadounidense nº 20070232633, presentaba características de absorción muy deficientes; de ahí que surja la necesidad de desarrollar mejores formas de dosificación capaces de ofrecer una buena biodisponibilidad y niveles terapéuticos en sangre óptimos para suscitar la acción del fármaco.

Se ha contemplado el desarrollo de este nuevo derivado de fenilaminopirimidina por parte de nuestros científicos para elaborar una forma de dosificación administrable por vía oral para una mayor conformidad del paciente.

Por las razones citadas anteriormente, ha surgido una necesidad de desarrollar una formulación administrable por vía oral para aumentar la biodisponibilidad de este nuevo derivado de la fenilaminopirimidina.

En un aspecto, la presente invención proporciona específicamente formulaciones que comprenden NRC-AN-019 como ingrediente activo, cuyas composiciones se encuentran en forma de solución. La formulación de la presente

invención, realizada en la presente patente, proporciona un sistema capaz de formar de manera espontánea una emulsión al contacto con el fluido gástrico.

Existe la necesidad de trabajar en formulaciones y procesos de las mismas, que demuestren una mejor eficacia, facilidad de administración oral y que sea económica para una producción a gran escala.

5 Objetos de la invención

Por consiguiente, el principal objeto de la presente invención consiste en diseñar y desarrollar una composición farmacéutica administrable por vía oral del NRC-AN-019, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo que son inhibidores de la BCR-ABL tirosina quinasa y por tanto pueden ser utilizados de manera efectiva contra la Leucemia Mieloide crónica (LMC) y otros tumores tales como cáncer de cuello y cabeza, de próstata y similares.

Otro objeto de esta invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica administrable por vía oral en forma de una solución oral, ya que el NRC-AN-019 presenta dificultades específicas en relación a su administración por vía oral, con respecto a su solubilidad, biodisponibilidad y variabilidad en la respuesta del paciente a la dosis.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar la composición farmacéutica de una solución oral en forma de una formulación a base de lípidos y lograr mejores niveles terapéuticos para la terapia contra las enfermedades antes mencionadas.

Más especialmente, la presente invención tiene por objeto desarrollar un proceso para la preparación de una solución oral que comprende NRC-AN-019, una fase lipídica, un tensioactivo o tensioactivos y un disolvente miscible en agua. Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco lipófilo en un paciente sometido a terapia, que comprende la administración por vía oral a dicho paciente la composición farmacéutica de la presente invención.

Aún otro objeto de la presente invención es la autoemulsión de la formulación al administrarla por vía oral después de entrar en contacto con el fluido gástrico, seguido de un aumento de la biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico.

Aún otro objeto de la presente invención consiste en mezclar en profundidad la fase lipófila, el tensioactivo o tensioactivos y la fase disolvente, y añadir el agente activo para formar la solución.

Incluso otro objeto de la solución de la presente invención consiste en opcionalmente rellenar con la formulación de la presente invención cápsulas, o bien que sea adsorbida sobre la superficie de cualquier material adsorbente, seguido de su formulación en formas de dosificación discretas ya sea como comprimidos o cápsulas.

30 Exposición de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica por vía oral que contiene NRC-AN-019 incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y sus polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo, y un proceso para su preparación para mejorar la biodisponibilidad para lograr una terapia efectiva contra la Leucemia Mieloide crónica y otros tumores tales como el cáncer de cuello y cabeza, cáncer de próstata y similares.

[0030] La presente invención también proporciona un método de tratamiento contra el cáncer, donde dicho método además comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo la composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención además proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del organismo animal o humano.

La presente invención también proporciona el uso de la formulación de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de un sistema autoemulsionable que es capaz de formar una emulsión *in-situ* después de la administración por vía oral cuando se pone en contacto con el fluido gástrico, que comprende NRC-AN-019 como un ingrediente activo de utilidad para el tratamiento de la LMC y otros tumores tales como el cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su administración por vía oral que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino) fenil] benzamida (NRC-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(b) una fase lipófila;

(c) al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y

(d) un disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se aplica al desarrollo formulaciones de NRC-AN-019, conocido químicamente como (3,5-bis(trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida que presenta utilidad terapéutica, por ejemplo como inhibidor de la tirosina quinasa para el tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica, cáncer de cuello y cabeza y cáncer de próstata, y la que se ha observado que muestra una actividad de utilidad antitumoral. El NRC-AN-019 fija como diana la BCR-ABL (una proteína tirosina quinasa) que es la diana importante para el tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica. Los inhibidores específicos de la BCR-ABL quinasa, por ejemplo un compuesto, son agentes terapéuticos atractivos ya que estas quinasas regulan muchos procesos celulares, incluyendo el crecimiento y la supervivencia, y la actividad desregulada de estas enzimas ha estado implicada en la transformación maligna en diversas neoplasias. El desarrollo de este compuesto representa un monumental esfuerzo de investigación que está comenzando a mostrar resultados clínicos prometedores.

El NRC-AN-019 es sumamente hidrófobo y por tanto los niveles de biodisponibilidad logrados con otras formas de dosificación por vía oral tales como cápsulas, comprimidos son bajos y muestran una amplia variación en los niveles terapéuticos. Para lograr una terapia contra la malignidad, el nivel en suero sanguíneo del compuesto activo ha de ser mantenido dentro de un rango específico y asegurar una ventana terapéutica óptima.

Una dificultad primordial que explica el problema de la menor biodisponibilidad es la insolubilidad inherente del NRCAN-019, por ejemplo en medios acuosos y de ahí la provisión de una forma de dosificación que pueda contener el fármaco en una concentración suficientemente efectiva para permitir un uso conveniente y aun así cumplir con los criterios requeridos en términos de biodisponibilidad, por ejemplo permitiendo una absorción eficaz del estómago o intestino y el logro de niveles en suero sanguíneo adecuadamente efectivos.

Los mecanismos primarios por los cuales las formulaciones a base de lípidos aumentan la biodisponibilidad son a través de la solubilización del fármaco, e inducen la reducción de eflujo mediado por la glicoproteína-P, la mitigación del metabolismo hepático de primer paso a través de la mejora del transporte linfático, la prolongación del tiempo del tránsito intestinal o la protección de la degradación en el tracto gastrointestinal. Estos factores ayudan en una absorción rápida y menos variable.

Habitualmente, en la formulación de la presente invención, el NRC-AN-019, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo, se utiliza en una cantidad de aproximadamente un 0,05% en peso hasta aproximadamente un 50% en peso, preferiblemente aproximadamente un 0,1% en peso hasta aproximadamente un 20% en peso y más preferiblemente aproximadamente de un 0,25% en peso a 10% en peso, en base al peso total de la composición.

La fase lipófila en la composición de la invención comprende habitualmente un medio lipófilo farmacéuticamente aceptable, tal como un triglicérido, un diglicérido, un monoglicérido, un ácido graso o un derivado de un ácido graso, o una mezcla de los mismos. Habitualmente, los ácidos grasos tienen una fracción carboxilo unida a una fracción alifática C₁ a C₂₁ saturada o insaturada lineal o ramificada. Son adecuados ácidos grasos de cadena larga, incluyendo ácidos grasos C₁₂ a C₂₂ en donde dicha fracción alifática contiene 11 a 21 átomos de carbono; ácidos grasos de cadena media, incluyendo ácidos grasos C₆ a C₁₁ en donde dicha fracción alifática contiene 5 a 10 átomos de carbono; y ácidos grasos de cadena corta, incluyendo ácidos grasos C₂ a C₅ en donde dicha fracción alifática contiene de 1 a 4 átomos de carbono, siendo los ácidos grasos de cadena larga y media o los triglicéridos de los mismos particularmente preferidos.

Ejemplos de ácidos grasos que pueden estar presentes en la fase lipófila en forma de ácido libre o como ésteres de triglicéridos, diglicéridos o monoglicéridos, incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecílico, ácido araquídico, ácido heneicosílico, ácido behénico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido γ -linolénico, ácido γ -linolénico, ácido araquidónico, ácido oleico, ácido eláidico, ácido eicosenoico, ácido erúcico, ácido nervónico y ácido ricinoleico.

De forma más habitual, la fase lipófila comprende mezclas de mono-, di- y triglicéridos, dichos mono-, di- y triglicéridos que contienen residuos de ácidos grasos C_{12} a C_{20} unidos a al menos un grupo alcohol en la fracción de glicérido. Preferiblemente, dichos residuos de ácidos grasos C_{12} a C_{20} están unidos a cada grupo alcohol en la fracción de glicérido. Preferiblemente, dichos residuos de ácidos grasos C_{12} a C_{22} son residuos de ácidos grasos C_{16-18} . Dichos mono-, di- y triglicéridos pueden llevar residuos de ácidos grasos tanto saturados como insaturados.

En un modo de realización preferido, la fase lipófila en la formulación de la presente invención comprende residuos de ácidos grasos insaturados, habitualmente residuos de ácidos grasos C_{18} tales como ácido ricinoleico, ácido linolénico, ácido linoleico y ácido oleico. Habitualmente, dichos residuos de ácidos grasos insaturados están presentes en una cantidad de al menos 20% en peso, más preferiblemente al menos 40% en peso o más en base al peso total de la fase lipófila. Preferiblemente, los residuos de ácidos grasos saturados, tales como residuos de ácido esteárico, ácido mirístico y ácido palmítico están presentes en una cantidad del 50% en peso o menos, en base al peso total de la fase lipófila.

La fase lipófila en la composición farmacéutica de la presente invención puede obtenerse mediante hidrólisis de diversas grasas y aceites animales y vegetales, por ejemplo aceite de oliva, por separación de los ácidos líquidos. Un ácido líquido preferido obtenible de este modo es el ácido (Z)-9-octadecenoico, también conocido como ácido oleico. El ácido oleico es un ácido graso omega-9 monoinsaturado (lo que significa que el único enlace doble carbono-carbono ocurre en el noveno átomo de carbono del extremo libre de la fracción alifática), que se encuentra en diversas fuentes de origen animal y vegetal. El ácido oleico puede caracterizarse por un peso específico de 0,889-0,895, un índice de acidez de 196-204, un índice de yodo de 85-95, una densidad de 0,895g/cm³ y un punto de fusión de 4°C.

Habitualmente, la fase lipófila de la composición farmacéutica de la presente invención está presente en una cantidad de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 85% en peso, preferiblemente aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 75% en peso y más preferiblemente aproximadamente un 12,5% en peso a aproximadamente un 65% en peso en base al peso total de la composición.

En un modo de realización preferido, la fase lipófila de la formulación de la presente invención comprende un éster de un alcohol con ácidos grasos C_{8-10} , tales como ácidos grasos mono-, di- y mono/di-glicéridos de cadena media, por ejemplo ácidos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos, aceites neutrales tales como aceites vegetales neutrales, en particular aceites de coco fraccionados que se conocen comercialmente bajo el nombre comercial Miglyol, disponibles como Miglyol 810 y Miglyol 812 (aceite de coco fraccionado que comprende triglicéridos de ácido caprílico-cáprico) y Miglyol 818 (triglicérido de ácido caprílico-cáprico-linoleico), Captex 355 (triglicéridos de ácido caprílico-cáprico) y similares. Otros triglicéridos de ácido caprílico-cáprico adecuados conocidos y comercialmente están disponibles bajo el nombre comercial Myritol, incluyendo el producto Myritol 318. Productos adecuados adicionales de este tipo son Captex 300 (Triglicéridos de ácido caprílico/cáprico) y Captex 800 (dietilhexanoato de propilenglicol), Neobee M 5 (triglicérido caprílico/cáprico) y similares.

En un modo de realización preferido, la fase lipófila de la formulación de la presente invención comprende un aceite farmacéuticamente aceptable, preferiblemente con un componente insaturado tal como un aceite vegetal o aceite de pescado. La fase lipófila puede además comprender aceites vegetales etoxilados y transesterificados adecuados, tales como los obtenidos haciendo reaccionar diversos aceites vegetales naturales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de palmiste, aceite de almendra, aceite de nueces molidas, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de grano de maíz, aceite de cártamo y aceite de palma, o mezcla de los mismos) con polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 200-800, en presencia de un catalizador adecuado. Los aceites vegetales etoxilados y transesterificados se conocen y se encuentran comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrafil (por ejemplo Labrafil M 2125CS, Labrafil M 1944 CS, Labrafil M 2130 CS) y similares.

La formulación de la presente invención además comprende uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Los tensioactivos facilitan el valor del equilibrio hidrófilo lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) requerido para la emulsificación. El componente tensioactivo puede comprender tensioactivos hidrófilos o lipófilos o una mezcla de los mismos. Tal como se utiliza en la presente patente, un tensioactivo hidrófilo tiene un valor del HLB mayor de 10 y un tensioactivo lipófilo tiene un valor del HLB de menos de 10. Son especialmente preferidos los tensioactivos hidrófilos no iónicos y lipófilos no iónicos.

Normalmente, dicho tensioactivo hidrófilo es un tensioactivo con un valor del HLB relativamente alto, habitualmente 11 a 15, más habitualmente 12 a 14, que comprende, pero no está limitado a ello, productos de aceites vegetales naturales o hidrogenados y etilenglicol, donde dichos productos de reacción son aceites vegetales naturales o hidrogenados polioxietilenglicolados, por ejemplo aceites de ricino polioxietilenglicolado hidrogenados o naturales. Dichos productos pueden además obtenerse por reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado con óxido de etileno, por ejemplo en una relación molar de 1:5 a aproximadamente 1:200, seguido de un proceso de purificación opcional. El producto Cremophor EL es especialmente preferido y puede prepararse haciendo reaccionar 1 mol de aceite de ricino con 35-40 moles de óxido de etileno y se conoce químicamente como aceite de ricino polioxil-35.

Cremophor EL tiene un índice de saponificación de 65-70, un índice de acidez de $\leq 2,0$, un índice de yodo de 25-35, un valor del HLB de 12-14, un índice de hidroxilo de 65-78, un contenido en agua (%) de 2,8 (valor de Fisher) y punto de fusión de 19-20°C.

- 5 Otros tensioactivos hidrófilos adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes tensioactivos, tal como el disponible bajo el nombre comercial Nikkol HCO-60 que es un producto de reacción del aceite de ricino hidrogenado y el óxido de etileno.

- 10 Ejemplos adicionales de dicho tensioactivo hidrófilo incluyen ésteres del ácido graso de sorbitán polioxietilados, por ejemplo derivados de polioxietileno de mono- y tri- lauril, palmitil, estearil o oleil ésteres de sorbitán, tales como los conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Tween, incluyendo los productos: Tween 20 [monolaurato de sorbitán polioxietilado (20)], Tween 21 [monolaurato de sorbitán polioxietilado (4)], Tween 40 [monopalmitato de sorbitán polioxietilado (20)], Tween 60 [monoestearato de sorbitán polioxietilado (20)], Tween 61 [monoestearato de sorbitán polioxietilado (4)], Tween 65 [trioleato de sorbitán polioxietilado (20)], Tween 80 [monooleato de sorbitán polioxietilado (20)], Tween 81 [monooleato de sorbitán polioxietilado (5)], Tween 85 [trioleato de sorbitán polioxietilado (20)], Tween 120 [monoisostearato de sorbitán polioxietilado (20)].
- 15 Preferiblemente, el éster del ácido graso de sorbitán polioxietilado utilizado en las composiciones de la invención es Tween 80 [monooleato de sorbitán polioxietilado (20)], que tiene un índice de hidroxilo de 65-80, un índice de acidez del 2% y un índice de saponificación de 45-55.

- 20 Otros tensioactivos hidrófilos que pueden utilizarse son los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, polioxilglicéridos, co-polímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dioctilsuccinato, dioctil sulfosuccinato sódico o laurilsulfato sódico, fosfolípidos (en particular lecitina), ésteres de ácido mono- o di-graso de propilenglicol, sales biliares y similares.

La cantidad del tensioactivo hidrófilo utilizado se encuentra habitualmente en el rango de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferiblemente aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 50% en peso, en base al peso total de la composición.

- 25 Habitualmente, en otro modo de realización de la presente invención, el tensioactivo lipófilo es un tensioactivo con un valor del HLB relativamente bajo, habitualmente 5 a 7, más habitualmente 4 a 8, tal como, pero sin limitarse a ésteres de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Span, por ejemplo, incluyendo sorbitán-monolauril, -monopalmitil, -monostearil, -tristearil, -monooleil y trioleil ésteres.

- 30 Otros ejemplos de tensioactivos lipófilos que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen productos de trans-esterificación de triglicéridos y polialquilenpolioles de aceite vegetal natural, mono-, di- y mono/di glicéridos (especialmente productos de la esterificación de ácido caprílico o cáprico con glicerol), ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácido graso de pentaeritriol y éteres de polialquilenglicol, monoglicéridos, triacetato de glicerol o triacetina, esteroides, derivados de los mismos, y similares.

- 35 La cantidad de tensioactivo lipófilo utilizado se encuentra habitualmente en el rango de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferiblemente aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 50% en peso del peso total de la composición.

- 40 Habitualmente, dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable es al menos un tensioactivo lipófilo. En otro modo de realización dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable es al menos un tensioactivo hidrófilo. En otro modo de realización dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable es al menos un tensioactivo seleccionado de tensioactivos hidrófilos y lipófilos. En otro modo de realización, dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable es al menos un tensioactivo de entre tensioactivos hidrófilos o lipófilos.

En un modo de realización, la formulación de la presente invención comprende al menos uno de los tensioactivos mencionados anteriormente.

- 45 Habitualmente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un tensioactivo lipófilo o hidrófilo, tal como se ha definido anteriormente, como principal tensioactivo y uno o más co-tensioactivos. Cuando un co-tensioactivo está presente puede ser seleccionado de entre cualquiera de los tipos de tensioactivos indicados en las categorías de tensioactivos mencionadas anteriormente. La fase co-tensioactiva añade un efecto de potenciación a la efectividad del principal tensioactivo.

- 50 Preferiblemente, el co-tensioactivo es un polioxilglicérido, que se puede obtener mediante (i) la alcoholisis parcial de aceites vegetales utilizando macrogoles, (ii) mediante la esterificación de glicerol y macrogoles con ácidos grasos insaturados, y (iii) mezclando ésteres de glicerol y condensados de óxido de etileno con ácidos grasos de aceites vegetales. Habitualmente, los polioxilglicéridos utilizados como co-tensioactivos incluyen mezclas de monoésteres,

diésteres, y triésteres de glicerol, y monoésteres y diésteres de polietilenglicoles (PEG), preferiblemente con una masa molecular relativa media entre 200 - 400. Tales polioxilglicéridos se pueden obtener como el producto de la alcoholisis parcial de triglicéridos de cadena media con polietilenglicol, ácido caprílico (octanoico) y ácido cáprico (decanoico), u obtenerse mezclando ésteres de glicerina y condensados de óxido de etileno con ácido caprílico y cáprico.

Los co-tensioactivos polioxilglicéridos para su uso en la presente invención son caprilcaproil- polioxilglicéridos tales como los disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Labrasol, que tiene un índice de acidez de $\leq 2,0$, un índice de yodo de $\leq 2,0$, un índice de saponificación de 85-105 y un índice de hidroxilo de 170-205.

Opcionalmente, los otros co-tensioactivos que pueden ser utilizados son Lauroil polioxilglicéridos disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Gelucire 44/14, Linoleoil polioxilglicéridos disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Labrafil M2125CS, Oleoil polioxilglicéridos disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Labrafil M1944CS, Estearoil polioxilglicéridos disponible comercialmente bajo el nombre comercial Gelucire 50/13.

Cuando se encuentra presente un co-tensioactivo, se utiliza habitualmente en el rango de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 60% en peso, preferiblemente aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 45% en peso del peso total de la composición.

En un modo de realización particularmente preferido, dicho tensioactivo principal es el aceite de ricino polioxil-35 y dicho uno o más tensioactivo es caprilcaproil polioxil 8 glicérido.

En un modo de realización particularmente preferido, dicho tensioactivo principal es el aceite de ricino polioxil-35 y dicho uno o más tensioactivos son caprilcaproil polioxil 8 glicérido y polisorbato 80.

En aún otro modo de realización particularmente preferido, dicho principal tensioactivo es aceite de ricino polioxil-35 y dicho uno o más co-tensioactivo es monocaprilcaprato de glicerol.

En otro modo de realización aun particularmente preferido, dicho principal tensioactivo es el aceite de ricino polioxil-35 y a continuación uno o más co-tensioactivos es oleato de etilo.

La cantidad total de la fase tensioactiva se encuentra habitualmente en el rango de aproximadamente un 4% en peso a aproximadamente un 70% en peso y preferiblemente aproximadamente un 8% en peso a aproximadamente un 60% en peso del peso total de la composición.

La formulación de la presente invención además comprende un disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable. El disolvente miscible en agua utilizado en la presente invención se utiliza como medio de soporte para el NRC-AN-019, que ayuda en la solubilización de la alta concentración del fármaco, además de facilitar la entrada de agua en la formulación. De acuerdo con la presente invención, un disolvente especialmente preferido comprende un disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que es un derivado de α -hidro- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanidiilo) que tiene un peso molecular medio de 570-613, un punto de inflamación de 250°C, densidad de 1,080g/cm³, un índice de hidroxilo de 178-197 y una viscosidad de 9,9-11,3mm²/s (a 98,9 °C $\pm$ 0,3°C). Es particularmente preferido un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio de 600, conocido comercialmente como POGOL 600. Otros ejemplos incluyen un éter monoetilico de dietilenglicol con un peso molecular medio desde 134,2; una densidad de 0,988g/cm³; un índice de hidroxilo de 300-400 y un punto de ebullición de 197-205 °C.

Se ha observado en particular que el uso de los componentes definidos anteriormente proporciona composiciones en las que el disolvente miscible en agua es especialmente adecuado como un medio de soporte del NRC-AN-019.

Las composiciones de acuerdo con la formulación que comprenden componentes tales como los mencionados, como un disolvente miscible en agua, puede por supuesto incluir adicionalmente o alternativamente uno o más ingredientes como fase disolvente.

Ejemplos adicionales de disolventes miscibles en agua adecuados incluyen polioxietileno, carbonato de propileno, alcohol de tetrahidrofurfurilo, éter de polietilenglicol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles y alcanoles inferiores, en particular alcanoles C₁ a C₈, tales como etanol y alcohol bencílico. Aunque el uso de alcanoles, por ejemplo etanol y/o alcohol bencílico como componentes de la fase disolvente, se contemplan por parte de los inventores de la presente invención por una serie de razones, esto será por lo general menos preferente.

Dicho disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable puede por supuesto comprender una mezcla de dos o más disolventes diferentes. El NRC-AN-019 tendrá, sin embargo, habitualmente suficiente solubilidad en cualquier disolvente presente en dicha mezcla, de tal manera que la eficacia del soporte no se vea materialmente alterada.

La cantidad de disolvente miscible en agua presente es habitualmente aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 60% en peso, preferiblemente aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 30% en peso y más preferiblemente aproximadamente un 5,5% en peso a aproximadamente un 25% en peso en base al peso total de la composición.

5 La formulación de la invención puede opcionalmente comprender uno o más antioxidantes en un rango de concentración adecuado para evitar el enranciamiento oxidativo de la fase lipídica utilizada en dicha composición. Entre los antioxidantes adecuados se incluyen α -tocoferol, palmitato del ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galatos de alquilo como galato de propilo, galato de laurilo, o galato de octilo, carotenos, ácido carnósico y similares.

10 Preferiblemente, el antioxidante es un antioxidante captador de radicales libres. Más preferiblemente el antioxidante se selecciona de butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y una mezcla de los mismos. Uno o más antioxidantes, si se desea, están presentes en las composiciones de la invención en una cierta relación, con respecto a los aspectos de estabilidad de la composición farmacéutica.

15 Puede emplearse Butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno como antioxidantes, ya sea individualmente o en combinación. Cuando se utilizan en combinación, se utilizan preferiblemente en una relación de 6:4 a 9:1, ma's preferiblemente en una relación de 7:3 a 8:2.

20 El antioxidante butilhidroxianisol se utiliza habitualmente en el rango de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,02% en peso a aproximadamente 3% en peso y más preferiblemente de 0,05% en peso a aproximadamente 2% en peso en base al peso total de la composición. La cantidad de butilhidroxitolueno utilizada se encuentra habitualmente en el rango de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 4% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,002% en peso a aproximadamente 3% en peso y más preferiblemente de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 0,5% en peso en base al peso total de la composición.

25 Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente uno o más agentes edulcorantes solubles en aceite nutracéuticamente aceptables. El agente edulcorante puede ser utilizado para una mejor aceptación por parte del paciente de la forma de dosificación. Habitualmente, el agente edulcorante se selecciona de manitol, sacarina sódica, propilenglicol, acesulfamo K, sucralosa, neotame, aspartamo y sacarina. El edulcorante puede además mejorar el aroma.

30 La cantidad de agente edulcorante utilizado habitualmente en el rango de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, y preferiblemente aproximadamente 0,25% en peso aproximadamente 5% en peso en base al peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente uno o más agentes aromatizantes nutracéuticamente aceptables. Los agentes aromatizantes pueden mejorar la conformidad del paciente haciendo la composición más agradable.

35 Los agentes aromatizantes, que son solubles en aceite son conocidos para los expertos en el arte e incluyen aceite de menta verde, aceite de menta desmentolada, aceite de limón, aceite de hoja de canela, aceite de corteza de canela, aceite de cardamomo, aceite de alcaravea, aceite de semilla de cilantro, aceite de tomillo, aceite de canela, aceite de naranja, aceite de anís estrellado, aceite de semilla de eneldo, esencia de hinojo, benzaldehído de aceite de nuez moscada, cinamaldehído, sulfóxido de formaldehído sódico, vainillina, etil vainillina y acetato de etilo. Tales
40 agentes aromatizantes dan lugar a formulaciones homogéneas y transparentes que son atractivas estéticamente para el consumidor.

La cantidad de agente aromatizante utilizado se encuentra habitualmente en el rango de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso y preferiblemente aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 5% en peso en base al peso total de la composición.

45 Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes colorantes. Los agentes colorantes pueden añadirse para proporcionar un producto con una apariencia más estética y/o distintiva. Agentes colorantes adecuados incluyen oleorresina de cúrcuma, oleorresina de pimentón, oleorresina marigold y similares.

50 Los agentes colorantes pueden ser utilizados en el rango de aproximadamente 0,025% en peso a aproximadamente 0,25% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 0,2% en peso y más preferiblemente aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 0,1% en peso del peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más conservantes nutracéuticamente aceptables. Ejemplos no limitativos de tales conservantes incluyen ácido benzoico, benzoato sódico, cloruro de bencontonio, alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, metilparabeno, propilparabeno, etc.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden estabilizadores como acidulantes que pueden ser solubles en lípidos y/o solubles en etanol. El acidulante puede ser por ejemplo un ácido graso o, un ácido carboxílico, generalmente un ácido mono-, di- o tricarboxílico, preferiblemente un ácido mono- o dicarboxílico. El acidulante puede comprender uno o más grupos hidrófilos, por ejemplo grupos hidroxilo, preferiblemente uno o dos grupos hidrófilos. Ácidos adecuados para su uso en la presente invención incluyen ácido oleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido famónico, ácido maleico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico o ácido láctico o un ácido con un pKa similar, por ejemplo. 2-7. Los acidulantes preferidos incluyen ácido malónico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácido láctico para aumentar la estabilidad durante el periodo de almacenamiento y utilización.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes espesantes. Agentes espesantes adecuados incluyen los conocidos y empleados en el arte, incluyendo, por ejemplo, materiales poliméricos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de agentes espesantes incluyen resinas de copolímeros de poliácido y poliacrilato, polivinil pirrolidona, resinas de polivinilo, agentes espesantes inorgánicos y similares, celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo metil-, etil- y propil celulosas; hidroxialquil-celulosas, por ejemplo hidroxipropil celulosas e hidroxipropilalquil celulosas y similares incluyendo sales de las mismas, preferiblemente hidroxipropilmetil celulosa. El agente espesante puede actuar como un inhibidor de la precipitación de manera que, si se logra al super-saturación, entonces puede extenderse durante un periodo de tiempo prolongado lo que puede añadir características efectivas a la ventana terapéutica.

Las composiciones de acuerdo con los modos de realización específicos de la presente solicitud revelan las proporciones de cada componente, que tras ser añadido al agua o al fluido gástrico de un volumen específico, está destinado a proporcionar un sistema de administración de fármacos autoemulsionable.

Esta formulación de la presente invención pretende una autoemulsión in vivo cuando entra en contacto con los fluidos gástricos, y por tanto seguido de una mejora de la tasa de absorción y un incremento de la biodisponibilidad. Puede ser una formulación en forma de solución, de cápsulas de gel blando o cápsulas duras.

Las composiciones de acuerdo a la presente invención pueden emplearse para su administración de cualquier manera adecuada, por ejemplo, por vía oral junto con agua, zumos de fruta y/o leche, las cuales se describen en otro apartado de la solicitud. Las otras formas de dosificación administrables por vía oral adecuadas incluyen formas de dosificación discretas, por ejemplo formulaciones de cápsulas de gel blando y duras.

Puede utilizarse material para encapsulación adecuado, por ejemplo cápsulas de gelatina o de HPMC. Por lo tanto, otro modo de realización de la presente invención es una composición concentrada, ya sea una solución o una solución/suspensión, en donde la composición está formulada como una unidad o unidades de dosificación discreta, por ejemplo formulaciones en forma de cápsulas de gel blando o duras. Puede utilizarse material para encapsulación adecuado, por ejemplo cápsulas de gelatina o de HPMC. Puede utilizarse tecnología para el llenado y sellado con precintos, la técnica de encapsulación Liquid Encapsulation MicroSpray o la técnica Quali-Seal para la encapsulación en cápsulas de gelatina dura.

La solución obtenida resultante puede ser introducida directamente en cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda, o bien puede ser adsorbida sobre la superficie de cualquier material adsorbente, seguido por su compresión en una masa compactada o su encapsulación.

Pueden encapsularse soluciones o soluciones concentradas mediante cualquier método conocido en el arte, incluyendo el método de las placas, proceso de vacío, o método de matrices rotatorias. Mediante el método de matrices rotatorias, el material de encapsulación de líquidos, por ejemplo gelatina, que fluye desde un tanque elevado, se forma en dos cintas continuas mediante una máquina de matrices rotatorias y se acercan entre sí mediante prensas de matriz dobles. De forma simultánea, se inyecta material de relleno dosificado entre las cintas en el mismo momento en el que las matrices forman cavidades de las cintas. Estas cavidades de material de encapsulación que contiene el relleno se sellan a continuación mediante presión y calor, y las cápsulas son suministradas por la máquina. Las cápsulas de gel blando pueden ser fabricadas en diferentes formas, incluyendo redonda, ovalada, oblonga, y en forma de tubo, entre otras. Adicionalmente, utilizando dos colores de cinta diferentes, se pueden producir cápsulas de dos tonos. El estudio toxicológico del NRC-AN-019 muestra que la dosis oral máxima tolerada en ratas es > 5000mg/kg de peso corporal y que la de la formulación de la presente invención muestra 60mg/kg de peso corporal en perros Beagle.

Se realizó un ensayo de MTT (bromuro de 3-[4, 5-dimetiltiazol-2-il]-2, 5-difeniltetrazolio) para comparar la actividad del ingrediente farmacéutico activo NRC-AN-019 contra la formulación de la presente invención sobre la línea celular

CAL-27 (carcinoma de células escamosas de la lengua) a razón de $1,75 \times 10^4$ células/mL, utilizando diluciones de $10 \mu\text{M}$ a/y $0,0156 \mu\text{M/mL}$ durante 72 horas. Los valores de IC_{50} para NRC-AN-019 como ingrediente farmacéutico activo y en la formulación de la presente invención son 1441 nM y 864 nM respectivamente, mostrando por tanto una actividad sustancialmente mejor de la formulación de la presente invención.

5 El estudio adicional del ensayo de MTT en líneas celulares PC3M (Cáncer de Próstata) para comparar la actividad del ingrediente farmacéutico activo NRC-AN-019 contra la formulación de la presente invención a razón de $0,312 \times 10^5$ células/mL durante 72 horas describió que los valores de IC_{50} para el NRC-AN-019 como ingrediente farmacéutico activo y en la formulación de la presente invención son as 4381 nM y 938 nM respectivamente, lo que reveló una actividad casi cuatro veces mayor de la formulación.

10 Se observa que la formulación de la presente invención es estable a lo largo de todo el periodo de almacenaje del ensayo de estabilidad.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Los modos de realización descritos han de considerarse en todos los aspectos únicamente como ilustrativos y no restrictivos. El alcance de la invención se indica, por tanto, mediante las reivindicaciones anexas más que por la anterior descripción. Todos los cambios que forman parte del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones se consideran incluidos dentro de su alcance. La invención ha sido descrita en referencia a diversas realizaciones y técnicas preferidas y específicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones y a la vez mantenerse dentro del fundamento y alcance de la invención.

La Figura 1 muestra el estudio de biodisponibilidad de la formulación de la presente invención con respecto a las formas de dosificación en cápsulas reveladas en patentes anteriores y al ingrediente farmacéutico. El estudio revela mejores características de biodisponibilidad del NRC-AN-019 en la formulación de la presente invención que en otras formas como ingrediente farmacéutico activo y forma de dosificación en cápsulas, por tanto puede lograrse una biodisponibilidad óptima para la eficacia terapéutica del NRC-AN-019. Los datos sugieren que el tiempo requerido para alcanzar la máxima concentración del fármaco es menor para la formulación de la presente invención que el del ingrediente farmacéutico activo, y la máxima concentración y AUC de la formulación de la presente invención son sustancialmente más elevadas que las de la formulación de la cápsula y el ingrediente farmacéutico activo.

Los detalles del proceso de la invención se proporcionan en los ejemplos dados a continuación que se proporcionan a modo de ilustración únicamente, y por lo tanto no debe interpretarse que limitan el alcance de la invención. La preparación de la presente invención que puede ser administrada por vía oral se realiza de acuerdo al siguiente proceso:

Ejemplos

Los componentes ilustrados en los Ejemplos 1 a 52 y el Ejemplo comparativo 1 se expresan en % en peso en base al peso total de cada composición.

En un modo de realización específico la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición, que comprende mezclar en profundidad el NRC-AN-019 con una fase de disolvente, seguido de la adición de una fase lipófila, un co-tensioactivo y una fase de tensioactivo, bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta que se obtenga una solución transparente o según se menciona en los ejemplos individuales.

Las composiciones del Ejemplo 1 a 34, comprenden el ácido graso como la fase lipófila

Tabla: 1

Componentes	Ejemplo 1	Ejemplo2	Ejemplo 3
	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,99	0,99	0,99
Ácido Oleico	19,80	39,60	59,41
Aceite de ricino polioxil-35	39,60	29,70	9,90
Polisorbato 80	19,80	9,90	9,90
Polietilenglicol 600	9,90	9,90	9,90
éter monoetilico de dietilenglicol	9,90	9,90	9,90

Las composiciones del Ejemplo 1 a 3 se separaron por dispersión del NRC-AN-019 en ácido Oleico, seguido por la adición de Aceite de ricino polioxil-35, Polisorbato 80, Polietilenglicol 600 y éter monoetílico de dietilenglicol bajo agitación con aplicación de calor.

Tabla: 2

Componentes	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,99	0,99	0,99	0,99
Ácido Oleico	19,80	19,80	19,80	19,80
Aceite de ricino polioxil-35	39,60	39,60	39,60	39,60
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	19,80	0,00	0,00	0,00
glicéridos caprílicos	0,00	19,80	0,00	0,00
Monooleato de sorbitán	0,00	0,00	19,80	0,00
PEG-6-Gliceril linoleato	0,00	0,00	0,00	19,80
Polietilenglicol 600	9,90	9,90	9,90	9,90
éter monoetílico de dietilenglicol	9,90	9,90	9,90	9,90

5

Las composiciones del Ejemplo 4 al 7 se prepararon por dispersión del NRC-AN-019 en ácido Oleico, seguido por la adición de Aceite de ricino polioxil-35, los co-tensioactivos respectivos, polietilenglicol 600 y éter monoetílico de dietilenglicol bajo agitación con aplicación de calor. Los co-tensioactivos incluyen Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos, glicéridos caprílicos, Monooleato de sorbitán y PEG-6-Gliceril linoleato en una cantidad de 19,8% peso/peso respectivamente del Ejemplo 4 a 7.

10

Tabla: 3

Componentes	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,92	0,39	0,39
Ácido Oleico	45,27	45,52	45,52
Aceite de ricino polioxil-35	39,60	30,86	30,86
Polisorbato 80	11,51	11,57	11,57
Etanol	7,67	7,71	7,71
Lecitina de soja (30%)	3,84	3,86	0,00
Lecitina de huevo	0,00	0,00	3,86
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,02

15

Las composiciones del Ejemplo 8 a 10 se prepararon por dispersión del NRC-AN-019 en una mezcla de Lecitina de soja y ácido oleico, seguido por la adición de aceite de ricino polioxil 35, Etanol y polisorbato 80 bajo agitación a temperatura ambiente. Se añadieron antioxidantes a la mezcla anterior. La lecitina de soja es reemplazada con lecitina de huevo en el Ejemplo 10.

Tabla: 4

Componentes	Ejemplo 11 % (peso/peso)	Ejemplo 12 % (peso/peso)	Ejemplo 13 % (peso/peso)	Ejemplo 14 % (peso/peso)
NRC-AN-019	1,03	1,03	1,03	1,03
Ácido Oleico	47,95	47,95	47,95	47,95
Aceite de ricino polioxil-35	32,58	24,43	20,36	16,29
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	8,14	16,29	20,36	24,43
Polietilenglicol 600	10,18	10,18	10,18	10,18
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08	0,08
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,02	0,02

Tabla: 5

Componentes	Ejemplo 15 % (peso/peso)	Ejemplo 16 % (peso/peso)	Ejemplo 17 % (peso/peso)	Ejemplo 18 % (peso/peso)
NRC-AN-019	1,02	1,02	1,02	1,02
Ácido Oleico	47,87	47,96	48,04	46,66
Aceite de ricino polioxil-35	16,32	24,44	24,42	7,87
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	24,49	16,29	16,28	31,47
Polietilenglicol 600	10,20	10,18	0,00	11,80
Alcohol bencílico	0,00	0,00	0,00	1,18
Etanol	0,00	0,00	10,14	0,00
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08	0,00
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,02	0,00

- 5 Las composiciones del Ejemplo 11 a 18 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de co-tensioactivo y tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadieron Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno como antioxidantes. El polietilenglicol 600 fue reemplazado con Etanol en el Ejemplo 17.

- 10 Se consideran las formas de dosificación dicretas sólidas; las composiciones de las anteriores formulaciones se aumentaron proporcionalmente y se introdujeron en cápsulas.

a) introducidas directamente en cápsulas duras compuestas de gelatina y estas cápsulas rellenas con líquido se sellaron utilizando una banda de gelatina.

b) directamente introducidas en capsulas duras compuestas de hidroxipropilmetil celulosa y estas cápsulas rellenas con líquido se sellaron utilizando una banda de hidroxipropilmetil celulosa.

- 15 c) adsorbidas sobre una superficie de Neusilin (aluminometasilicato de magnesio) en una relación de 3:1 (fase de solución: Neusilin), seguido de un sencillo paso de relleno de las cápsulas de gelatina dura.

d) adsorbidas sobre una superficie de Neusilin (aluminometasilicato de magnesio) en una relación de 3:1 (fase de solución: Neusilin), seguido de un sencillo paso de relleno de las cápsulas de HPMC dura.

e) encapsuladas en cápsulas de gelatina blanda mediante un proceso con matrices rotatorias.

Tabla: 6

Componentes	Ejemplo 19 % (peso/peso)	Ejemplo 20 % (peso/peso)	Ejemplo 21 % (peso/peso)	Ejemplo 22 % (peso/peso)
NRC-AN-019	1,02	1,02	1,02	1,02
Ácido Oleico	47,87	47,96	48,04	46,66
Aceite de ricino polioxil-35	10,32	20,44	24,42	6,33
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	20,49	10,29	6,28	24,42
Polietilenglicol 600	10,20	10,18	10,18	11,80
Vitamina E	0,10	0,10	0,10	0,10
Polivinilpirrolidona K30	8,95	8,96	8,91	8,67
Sacarina	0,50	0,50	0,50	0,50
Aroma	0,50	0,50	0,50	0,50
Colorantes	0,05	0,05	0,05	0,05

Las composiciones del Ejemplo 19 a 22 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con una fase de disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo, co-tensioactivo y Polivinilpirrolidona K30 bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadió Vitamina E como antioxidante. Los agentes edulcorantes y aromas estaban presentes en un 0,5%.

Tabla: 7

Componentes	Ejemplo 23 % (peso/peso)	Ejemplo 24 % (peso/peso)	Ejemplo 25 % (peso/peso)
NRC-AN-019	0,50	0,51	0,51
Ácido Oleico	45,48	40,84	40,44
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	23,39	10,67	23,48
Aceite de ricino polioxil-35	19,15	32,04	23,48
Polietilenglicol 600	10,82	15,28	11,43
Sacarina	0,05	0,05	0,05
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,02
Aroma	0,51	0,51	0,51

Las composiciones del Ejemplo 23 a 25 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con una fase de disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadieron Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno como antioxidantes. Los agentes edulcorantes y aromas estaban presentes en un 0,05% y un 0,5% respectivamente.

Tabla: 8

Componentes	Ejemplo 26 % (peso/peso)	Ejemplo 27 % (peso/peso)	Ejemplo 28 % (peso/peso)
NRC-AN-019	1,02	1,02	1,03
Ácido Oleico	47,96	47,48	40,44

Tabla: 8 (continuación)

	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28
Componentes	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	16,29	24,43	24,52
Aceite de ricino polioxil-35	24,44	16,29	24,52
Polietilenglicol 600	9,16	10,18	8,37
Sacarina	0,51	0,00	0,51
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,02
Aroma	0,51	0,50	0,50

Las composiciones del Ejemplo 26 a 28 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadieron Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno como antioxidantes.

Tabla: 9

	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
Componentes	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,62	0,92	0,62
Ácido Oleico	46,72	45,27	46,72
Aceite de ricino polioxil-35	23,36	30,69	23,36
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	19,47	0,00	19,47
Polisorbato 80	0,00	11,51	0,00
Etanol	0,00	0,00	9,73
Polietilenglicol 600	9,73	7,67	0,00
Lecitina de soja (30%)	0,00	3,84	0,00
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,02

Las composiciones del Ejemplo 29 y 31 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadieron Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno como antioxidantes.

[0114] La composición del Ejemplo 30 se preparó mediante dispersión del NRC-AN-019 en una mezcla de Lecitina de soja y ácido Oleico, seguido de la adición de Aceite de ricino polioxil-35, Polietilenglicol 600 y Polisorbato 80 bajo agitación con aplicación de calor. Se añadieron antioxidantes a la mezcla anterior.

Tabla: 10

	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34
Componentes	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	1,10	5,80	0,98
Ácido Oleico	46,49	19,32	44,51

Tabla: 10 (continuación)

Componentes	Ejemplo 32 % (peso/peso)	Ejemplo 33 % (peso/peso)	Ejemplo 34 % (peso/peso)
Aceite de ricino polioxil-35	7,88	14,49	22,63
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	31,52	0,00	15,09
Polietilenglicol 600	11,82	24,15	10,18
Alcohol bencílico	1,18	1,45	0,00
Dimetilacetamida	0,00	5,80	6,51
Acetato de Vitamina E	0,00	14,49	0,00
Laurilsulfato sódico	0,00	4,83	0,00
Succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	0,00	9,66	0,00
Butilhidroxianisol	0,00	0,00	0,08
Butilhidroxitolueno	0,00	0,00	0,02

La composición del Ejemplo 32 se preparó mezclando ácido Oleico, Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos, Aceite de ricino polioxil-35, Polietilenglicol 600 y alcohol Bencílico seguido de la adición del NRC-AN-019 bajo agitación con aplicación de calor.

La composición del Ejemplo 33 se preparó disolviendo una cantidad de NRC-AN-019 en dimetilacetamida, seguido de la adición de la cantidad restante del NRC-AN-019 en una mezcla de Aceite de ricino polioxil-35, alcohol Bencílico, Polietilenglicol 600, laurilsulfato sódico, succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 y acetato de Vitamina E bajo agitación.

La composición del Ejemplo 34 se preparó disolviendo una cantidad de NRC-AN-019 en dimetilacetamida y Polietilenglicol 600, seguido de la adición de la cantidad restante del NRC-AN-019 en una mezcla de Aceite de ricino polioxil-35, Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos y ácido Oleico bajo agitación con aplicación de calor. A lo anterior, se añadió Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno.

Las composiciones del Ejemplo 34 a 43, contienen ácido graso junto con otros componentes lipófilos como fase lipófila.

Tabla: 11

Componentes	Ejemplo 35 % (peso/peso)	Ejemplo 36 % (peso/peso)	Ejemplo 37 % (peso/peso)	Ejemplo 38 % (peso/peso)
NRC-AN-019	0,51	0,50	0,51	0,50
Ácido Ricinoleico	45,69	19,90	19,04	0,00
Ácido Oleico	0,00	0,00	10,24	19,90
Triglicéridos de cadena media	0,00	19,90	0,00	19,90
Aceite de linaza	0,00	0,00	19,04	0,00
Monocaprilcaprato de glicerol	9,14	9,95	0,00	9,95
Polisorbato 80	0,00	4,98	0,00	4,98
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	0,00	4,98	16,38	4,98
Aceite de ricino polioxil-35	40,61	29,85	24,56	29,85
Polietilenglicol 600	4,06	8,96	10,24	8,96
Alcohol bencílico	0,00	1,00	0,00	1,00

Las composiciones del Ejemplo 35 a 38 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con una fase de disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente.

Tabla: 12

Componentes	Ejemplo 39 % (peso/peso)	Ejemplo 40 % (peso/peso)	Ejemplo 41 % (peso/peso)
NRC-AN-019	1,27	0,60	0,50
Ácido Oleico	23,77	27,30	0,00
Ácido ricinoleico	0,00	0,00	35,00
Aceite de linaza	0,00	0,00	10,00
Aceite de ricino polioxil-35	23,77	32,00	35,00
Trioleato de sorbitán	0,00	4,00	0,00
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	15,85	8,00	0,00
Triglicéridos de cadena media	20,86	16,00	0,00
Monocaprilcaprato de glicerol	0,00	0,00	10,00
Laurilsulfato sódico	1,90	0,00	0,00
Butilhidroxianisol	0,08	0,10	0,00
Butilhidroxitolueno	0,02	0,02	0,00
Glicerina	11,89	0,00	0,00
Alcohol bencílico	0,59	0,00	0,00
Polietilenglicol 300	0,00	12,00	0,00

5

Las composiciones del Ejemplo 39 a 41 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con una fase de disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadieron Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno como antioxidantes en el Ejemplo 39 y Ejemplo 40.

10

Tabla: 13

Componentes	Ejemplo 42 % (peso/peso)	Ejemplo 43 % (peso/peso)
NRC-AN-019	0,50	0,5
Ácido Oleico	29,85	19,90
Monodiglicérido de ácido cáprico	0,00	9,95
Mezcla de Aceite de girasol y aceite de maiz	9,95	0,00
Monocaprilcaprato de glicerol	9,95	0,00
Monooleato de glicerilo	0,00	19,90
Triglicéridos de cadena media	9,95	0,00
Aceite de ricino polioxil-35	34,83	29,85
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	0,00	4,98
Etil oleato	4,48	0,00
Alcohol Bencílico	0,50	1,00

Tabla: 13 (continuación)

	Ejemplo 42	Ejemplo 43
Componentes	% (peso/peso)	% (peso/peso)
Polietilenglicol 600	0,00	8,96
Polisorbato 80	0,00	4,98

Las composiciones del Ejemplo 42 y 43 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente.

Las composiciones del Ejemplo 44 a 46 contienen monodiglicéridos como fase lipófila principal.

Tabla: 14

	Ejemplo 44	Ejemplo 45	Ejemplo 46
Componentes	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,99	0,99	0,99
Monocaprilcaprato de glicerol	19,80	39,60	59,41
Aceite de ricino polioxil-35	39,60	29,70	9,90
Polisorbato 80	19,80	9,90	9,90
Polietilenglicol 600	9,90	9,90	9,90
éter monoetílico de dietilenglicol	9,90	9,90	9,90

Las composiciones de los Ejemplos 44 a 46 se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 al 3, reemplazando el ácido Oleico con monocaprilcaprato de glicerol como fase lipófila.

Tabla: 15

	Ejemplo 47	Ejemplo 48
Componentes	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	1,03	1,00
Aceite de ricino polioxil-35	30,54	0,00
Monocaprilcaprato de glicerol	39,10	0,00
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	14,32	12,00
Polietilenglicol 600	0,00	30,00
Ácido Láctico	4,40	0,00
Dimetilacetamida	0,00	6,00
Acetato de vitamina E	0,00	19,00
Succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	0,00	20,00
Etanol	10,00	12,00
Butilhidroxianisol	0,08	0,00
Butilhidroxitolueno	0,02	0,00
Aroma	0,51	0,00

Las composiciones del Ejemplo 47 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente. Se añadieron Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno como antioxidantes. El ácido láctico estaba presente en una cantidad de 4,4% peso/peso en la composición del Ejemplo 47.

La composición del Ejemplo 48 se preparó mezclando el NRC-AN-019 con Dimetilacetamida seguido de la adición de succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, Polietilenglicol 600, Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos, acetato de Vitamina E y Etanol bajo agitación.

Las composiciones del Ejemplo 49, contienen aceites vegetales como fase lipófila principal.

Tabla: 16

Componentes	Ejemplo 49
	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,99
Aceite de oliva	19,80
Aceite de girasol	19,80
Aceite de colza	19,80
Aceite de ricino polioxil-35	29,70
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	4,95
Polietilenglicol 600	4,95

La composición del Ejemplo 49 se preparó mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente.

Las composiciones del Ejemplo 50-52, contienen monoglicéridos como fase lipófila principal.

Tabla: 17

Componentes	Ejemplo 50	Ejemplo 51	Ejemplo 52
	% (peso/peso)	% (peso/peso)	% (peso/peso)
NRC-AN-019	0,50	0,50	0,50
Ácido Oleico	0,00	0,00	15,90
Monooleato de glicerilo	44,16	30,84	30,84
Aceite de linaza	0,00	15,92	0,00
Aceite de ricino polioxil-35	23,77	24,62	25,24
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	15,85	16,12	15,10
Polietilenglicol 600	15,72	12,00	12,42

Las composiciones del Ejemplo 50 a 52 se prepararon mediante dispersión del NRC-AN-019 con un disolvente, seguido de la adición de la fase lipófila, fase de tensioactivo y co-tensioactivo bajo agitación con aplicación de calor para mezclar en profundidad hasta obtener una solución transparente.

Tabla: 18

Componentes	Ejemplo Comparativo 1
	% (peso/peso)
NRC-AN-019	40,00
Copolímero en bloque polioxietileno - polioxipropileno	20,00
Laurilsulfato sódico	6,00
Dióxido de silicio coloidal	0,40
Crospovidona XL	20,00
Celulosa microcristalina	12,80
Estearato de magnesio	0,80

La composición del Ejemplo Comparativo 1 se preparó mediante el siguiente procedimiento: NRC-AN-019, Laurilsulfato sódico, Copolímero en bloque de polioxietileno – polioxipropileno, Crospovidona XL, Celulosa microcristalina y Dióxido de silicio coloidal se tomaron en la cantidad requerida y se tamizaron a través de un tamiz de malla de 18 en un tamizador mecánico, seguido por el procedimiento de mezclado en un mezcladora de tambor doble cono. El material mezclado se cargó en un compactador de mini rodillos y las masas compactadas se recogieron en una bolsa de polietileno de doble revestimiento. El material compactado se compactó nuevamente en un compactador de rodillos, y posteriormente se tamizaron a través de un tamiz de malla de 18. Además, el material retenido fue recogido, molido y los gránulos tamizados se cargaron en el compactador de rodillos para su compactación. A los anteriores contenidos, se añadió la cantidad requerida de estearato de magnesio como lubricante y se mezcló adecuadamente seguido de su introducción en las cubiertas de las cápsulas.

Estudio de biodisponibilidad para las composiciones de acuerdo con la invención

Cuatro ratas (wistar albinas, macho, con un peso de 120-180 gramos) se dividieron en dos conjuntos de estudio (dos ratas en cada conjunto) y se dejaron en ayunas durante la noche previa a la dosificación, pero se les permitió beber agua a voluntad. La preparación de la muestra y su posterior dilución se realizó según el protocolo con un vehículo, seguido de la administración de la muestra por vía oral. Las muestras de sangre fueron recogidas por punción del seno retro-orbital de las ratas anestesiadas (con éter anestésico) en intervalos definidos de 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 y 720 minutos posterior a la administración. La recogida de sangre se realizó en tubos de centrifugación previamente rellenos con heparina.

Las muestras de sangre recogidas se sometieron a la posterior centrifugación y se continuó con un procedimiento analítico con el uso de la técnica LCMS. Se calculan las áreas bajo las curvas de concentración del fármaco versus tiempo mediante la regla trapezoidal. El análisis fue realizado con respecto a la AUC (área bajo la curva), C_{max} (concentración máxima) y T_{max} (tiempo de concentración máxima).

Los valores medios de la AUC (ng hour /mL), T_{max} (min) y C_{max} (en ng/mL) de las rondas de ensayo habituales se muestran en la siguiente tabla.

Tabla: 19

Ejemplo N°	AUC (ng hora/mL)	T _{max} (hora)	C _{max} (ng/mL)
16	8868,4	6,0	1043,0
26	6661,6	2,0	1172,3
31	3097,5	8,0	643,3
32	11721,5	4,0	1409,4
33	800,9	1,0	115,7
34	8478,6	6,0	976,3
40	3106,8	1,0	384,6
48	1165,4	1,0	120,6
Ejemplo comparativo (cápsula)	204,8	4,0	82,3
Ingrediente farmacéutico activo	430,0	8,7	35,2

Tal como se puede ver por la tabla anterior, las composiciones de acuerdo con la presente invención muestran una alta biodisponibilidad (AUC y Cmax). La tabla anterior ofrece información de la mejora en la biodisponibilidad de la formulación sobre la de la forma de dosificación en cápsulas y el Ingrediente farmacéutico activo.

Ventajas de la invención

- 5 a) Se prepara una solución oral a base de lípidos de un derivado de la fenilaminopirimidina, por ejemplo NRC-AN-019 que se utiliza como inhibidor de la BCR-ABL tirosina quinasa para el tratamiento de la leucemia Mieloide Crónica y contra otros tumores como el cáncer de cabeza y cuello y el cáncer de próstata.
- 10 b) La ventaja también se encuentra en el logro de una biodisponibilidad mejor que la de las formas de dosificación en comprimidos y cápsulas.
- c) La ventaja además abarca aspectos de estabilidad y se observa que la formulación es estable a lo largo de todo el periodo de estudio de la estabilidad.
- d) Puede lograrse la conformidad del paciente con la solución ya que es fácil de administrar de esta manera, siendo particularmente preferida en pacientes pediátricos y geriátricos.
- 15 e) Aplicabilidad Industrial: según la facilidad del procedimiento de fabricación para los lotes en escala.
- f) Particularmente hasta la fecha, no se ha informado sobre literatura con respecto al uso de este derivado en forma de una solución administrable por vía oral, lo que hace referencia a la novedad de la presente invención.
- 20 g) La formulación proporciona una concentración terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo extremadamente insoluble en agua.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su administración oral que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis trifluorometil)-N- [4-metil-3- (4-piridin-3il-pirimidin-2il-amino) fenil] benzamida (NRC-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(b) una fase lipófila;

(c) al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y

(d) un disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde

- el componente (a) está presente en una cantidad de 0,1 a 20% en peso en relación al peso total de la composición, preferiblemente 0,25 a 10% en peso en relación al peso total de la composición;

- el componente (b) está presente en una cantidad de 10 a 75% en peso en relación al peso total de la composición, preferiblemente 12,5 a 65% en peso en relación al peso total de la composición;

- el componente (c) está presente en una cantidad de 4 a 70% en peso en relación al peso total de la composición, preferiblemente 8 a 60% en peso en relación al peso total de la composición; y

- el componente (d) está presente en una cantidad de 5 a 30% en peso en relación al peso total de la composición, preferiblemente 5,5 a 25% en peso en relación al peso total de la composición.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 que comprende polimorfos de Forma I, Forma II o Forma III de NRC-AN-019.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fase lipófila comprende un triglicérido, un diglicérido, un monoglicérido, un ácido graso, un derivado de un ácido graso, o una mezcla de los mismos, en donde el ácido graso preferiblemente es un ácido graso de cadena larga, más preferiblemente un ácido graso C₁₂ a C₂₂, más preferiblemente un ácido graso C₁₂₋₂₀ mono-insaturado que es líquido a temperatura ambiente, de mayor preferencia ácido (Z)-9-octadecenoico.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde residuos de ácido graso insaturado C₁₈ están presente en la fase lipófila en una cantidad de al menos 20 % en peso, preferiblemente al menos 40% en peso en relación al peso total de la fase lipófila, y/o en donde residuos de ácido graso saturado están presentes en la fase lipófila en una cantidad de 50% en peso o menos en base al peso total de la fase lipófila.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un tensioactivo comprende un tensioactivo principal y uno o más co-tensioactivos habitualmente presentes en una cantidad de 2 a 60% en peso en relación al peso total de la composición, preferiblemente 5 a 45% en peso en relación al peso total de la composición, y en donde el co-tensioactivo comprende un polioxilglicérido, más preferiblemente un caprilcaproil polioxilglicérido.

7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un tensioactivo comprende un aceite vegetal polioxietilen-glicolado, preferiblemente aceite de ricino polioxietilen-glicolado, más preferiblemente aceite de ricino polioxil-35.

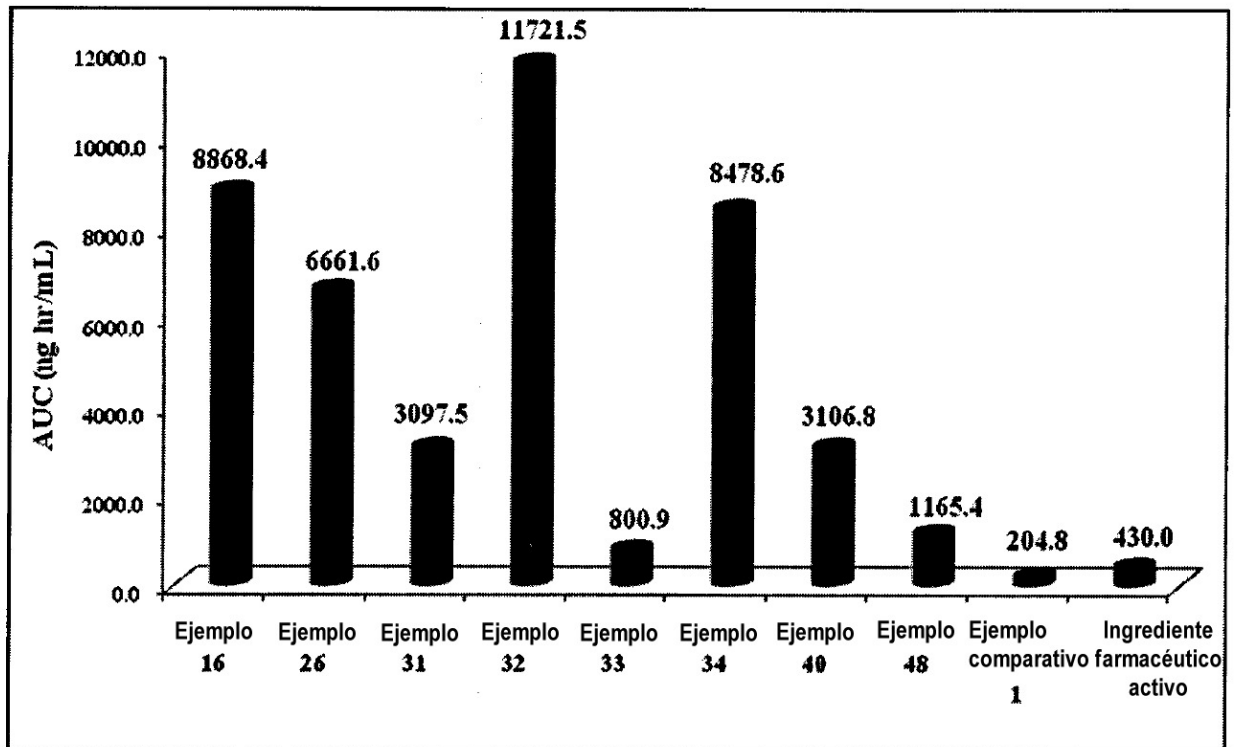
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible en agua actúa como un medio de soporte para el NRC-AN-019.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente miscible en agua es un derivado del α-hidro-ω-hidroxipoli(oxi-1,2-etanidilo), preferiblemente polietilenglicol 600.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un antioxidante, dicho antioxidante que se selecciona preferiblemente de butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno y una mezcla de los mismos, y preferiblemente una mezcla de butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno en una relación de 6:4 a 9:1, más preferiblemente una mezcla de butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno en una relación de 7:3 a 8:2.

- 5 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un agente edulcorante y/o un agente aromatizante, dicho agente edulcorante que es preferiblemente sacarina, más preferiblemente sacarina en una cantidad de 0,1% en peso a 10% en peso, en relación al peso total de la composición, más preferiblemente sacarina en una cantidad de 0,25% en peso a aproximadamente 5% en peso en relación al peso total de la composición, y dicho agente aromatizante que preferiblemente se selecciona de aromas a base de aceite, ya sea individualmente o en combinación, en donde el agente aromatizante está presente en una cantidad de 0,1% en peso a aproximadamente 10 % en peso, en relación al peso total de la composición, más preferiblemente de 0,25 % en peso a 1 % en peso en relación al peso total de la composición.
- 10 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está en forma de una solución, un gel blando, o una formulación de cápsulas de cubierta dura.
13. Composición farmacéutica según se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento mediante terapia de un organismo humano o animal.
14. Composición farmacéutica según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento contra el cáncer.
- 15 15. Proceso para la producción de una composición farmacéutica según se define en las reivindicaciones 1 a 12, dicho proceso que comprende
 - mezcla de NRC-AN-019 con un disolvente miscible en agua,
 - adición de una fase lipófila,
 - adición de un tensioactivo y opcionalmente un co-tensioactivo, y
 - 20 - agitación con aplicación de calor.

Figura 1



AUC (ng hr/mL) de NRC-AN-019 y sus diferentes formulaciones