

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 133**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2005 E 05807851 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 1814520**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de camptotecina**

30 Prioridad:

**19.11.2004 US 629757 P**

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

**30.05.2016**

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE  
RIUNITE S.P.A. (100.0%)  
Viale Shakespeare 47  
00144 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**OTTINGER, ISABEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 572 133 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de camptotecina

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas en las que el agente activo es un inhibidor de topoisomerasa I, en particular un derivado de camptotecina, que es útil para el tratamiento y prevención de enfermedades proliferativas que incluyen el cáncer.

### Antecedentes de la invención

10 Los derivados de camptotecina son una clase de compuestos descritos en la patente de EE.UU. n° 6.242.457. Derivados de camptotecina, tal como los descritos en la patente de EE.UU. n° 6.242.457, presentan dificultades altamente específicas en relación con la administración de manera general y de composiciones galénicas en particular, que incluyen en particular problemas de biodisponibilidad de fármacos debido a que estos derivados tienen una solubilidad muy baja.

### Compendio de la invención

15 De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado ahora sorprendentemente que composiciones farmacéuticas estables con derivados de camptotecina, que incluyen 7-t-butoxiiminometilcamptotecina, tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes. Se ha encontrado que estas nuevas composiciones hacen frente o reducen sustancialmente las dificultades que se han encontrado previamente. Se ha mostrado que las composiciones de la invención pueden permitir una dosificación eficaz con una mejora simultánea de la biodisponibilidad, así como una variabilidad reducida de los niveles de absorción/biodisponibilidad para y entre pacientes individuales. De este modo, la invención puede lograr un tratamiento eficaz con niveles tolerables de dosificación de tales derivados de camptotecina, y puede permitir una estandarización y optimización de los requisitos diarios de dosificación para cada individuo. Por consiguiente, la existencia de efectos secundarios indeseados potenciales se reduce, y puede reducirse el coste total del tratamiento.

### Descripción detallada de la invención

25 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica dispersable espontáneamente que comprende 7-t-butoxiiminometilcamptotecina, en la que la composición farmacéutica dispersable espontáneamente es un preconcentrado en microemulsión que comprende un vehículo que comprende un componente lipófilo seleccionado del grupo que consiste en monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, un aceite de maíz transesterificado con glicerol refinado, citrato de trietil-acetilo y aceite de ricino; un componente tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol-aceite de ricino hidrogenado y vitamina E TPGS; y un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, PEG400 y acetato de etilo.

De aquí en adelante, también se hace referencia a la composición dispersable espontáneamente como una "composición de la invención". Es un preconcentrado en microemulsión.

Las expresiones usadas en la especificación tienen los siguientes significados:

35 "Agente activo", como se usa en la presente invención, significa un derivado de camptotecina, tal como los descritos en la patente de EE.UU. n° 6.242.457.

40 "Poco soluble en agua", como se usa en la presente memoria, significa que tiene una solubilidad en agua a 20°C inferior a 1%, por ejemplo de 0,01 % peso/volumen, es decir, un "fármaco de moderadamente soluble a muy poco soluble", como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, EE.UU, 1995, vol. 1, p 195.

"Biodisponible", como se usa en la presente memoria con referencia a una composición, significa que la composición proporciona una concentración máxima del agente activo en esa composición en un entorno de uso que es al menos 1,5 veces la de un testigo que comprende una cantidad equivalente del fármaco sin dispersar.

45 "Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente", como se usa en la presente memoria, significa una composición que contiene un ingrediente activo definido en la presente memoria, y es capaz de producir estructuras coloidales cuando se diluye con un medio acuoso, por ejemplo agua o en jugos gástricos. Las estructuras coloidales son preferiblemente gotitas líquidas en el intervalo de tamaño de una microemulsión. También pueden estar presentes partículas de fármaco sólidas, cristalinas o amorfas, de diámetro medio superior a 200 nm. La composición farmacéutica dispersable espontáneamente es un preconcentrado en microemulsión.

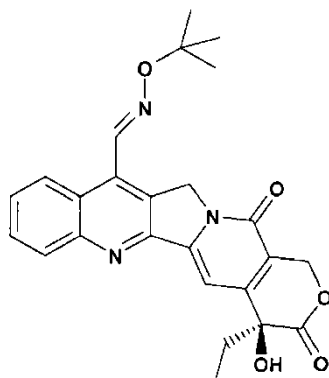
50 "Preconcentrado en microemulsión", como se usa en la presente memoria, significa una composición que forma espontáneamente una microemulsión en un medio acuoso, por ejemplo, en agua, por ejemplo en dilución de 1:1 a 1:300, preferiblemente de 1:1 a 1:70, pero especialmente de 1:1 a 1:10, o en jugos gástricos después de aplicación oral.

- "Microemulsión", como se usa en la presente memoria, significa una dispersión coloidal translúcida, ligeramente opaca, opalescente, no opaca o sustancialmente no opaca, que se forma espontáneamente o espontáneamente de manera sustancial cuando sus componentes se ponen en contacto con un medio acuoso. Una microemulsión es termodinámicamente estable y contiene típicamente gotitas dispersadas de un diámetro medio inferior a aproximadamente 200 nm (2000 Å). Las microemulsiones comprenden generalmente gotitas o nanopartículas líquidas que tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 150 nm (1500 Å); típicamente inferior a 100 nm, generalmente superior a 10 nm, y son estables durante periodos de hasta 24 horas o superiores.
- Las microemulsiones ofrecen mayor facilidad de preparación debido a una formación espontánea, estabilidad termodinámica, aspecto transparente y elegante, carga de fármacos aumentada, una penetración mejorada a través de las membranas biológicas, una biodisponibilidad aumentada, y menos variabilidad inter- e intra-individual en la farmacocinética del fármaco que las emulsiones gruesas. Más características de microemulsiones pueden encontrarse en la memoria descriptiva de la patente del Reino Unido GB 2.222.770; Rosof, Progress in Surface and Membrane Science, 12, 405 et seq. Academic Press (1975); Friberg, Dispersion Science and Technology, 6 (3), 317 et seq. (1985); y Muller et al. Pharm. Ind., 50 (3), 370 et seq. (1988)].
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica dispersable de manera espontánea como se ha definido anteriormente, que comprende además un codisolvente que consiste en etanol.
- Preferiblemente, la composición farmacéutica dispersable de manera espontánea es adecuada para administración por vía oral.
- Los derivados de camptotecina tienen unas características de baja solubilidad y muestran una solubilidad en agua inferior a 0,001 %, por ejemplo, de 0,001 a 0,0001 %.
- El agente activo se usa preferiblemente en forma de base libre.
- Especialmente interesante es que la carga del fármaco lograda dentro de los preconcentrados en microemulsión es significativamente mayor que dentro de los excipientes sencillos, indicando una solubilidad superior del aditivo de los derivados de camptotecina dentro de los preconcentrados en microemulsión.
- El preconcentrado en microemulsión forma preferiblemente una microemulsión a/a (aceite en agua) cuando se diluye con agua.
- Preferiblemente, las proporciones relativas del (los) componente(s) lipófilo(s), el (los) tensioactivo(s), el (los) componente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente el (los) codisolvente(s) caen dentro de la región de "microemulsión" en una gráfica estándar de tres direcciones. Estos diagramas de fases pueden generarse de un modo convencional, como se describe en, por ejemplo, los documentos de patente GB 2.222.770 o WO 96/13273.
- En otro aspecto, la presente descripción proporciona una microemulsión que comprende un derivado de camptotecina.
- La microemulsión es preferiblemente una microemulsión de a/a (aceite en agua).
- En otro aspecto, la presente descripción proporciona una microemulsión que comprende un derivado de camptotecina, un componente lipófilo, un tensioactivo, agua, un componente hidrófilo y opcionalmente un codisolvente.
- Las estructuras coloidales de la microemulsión se forman espontáneamente o espontáneamente de manera sustancial cuando los componentes de la composición de la invención se ponen en contacto con un medio acuoso, por ejemplo, por simple agitación manual durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, durante 10 segundos.
- Las composiciones de la invención son termodinámicamente estables, por ejemplo, durante al menos 15 minutos o hasta 4 horas, incluso hasta 24 horas o más. Típicamente, contienen estructuras dispersadas, es decir, gotitas o nanopartículas líquidas de un diámetro medio inferior a aproximadamente 200 nm (2.000 Å), por ejemplo, inferior a aproximadamente 150 nm (1.500 Å), típicamente inferior a 100 nm (1.000 Å), generalmente superior a 10 nm (100 Å), determinado mediante técnicas habituales de dispersión de luz, por ejemplo, usando un aparato de caracterización de partículas MALVERN ZETASIZER 3000™. También pueden estar presentes partículas sólidas de fármaco de diámetro medio superior a 200 nm. La proporción de partículas presentes puede ser dependiente de la temperatura.
- El agente activo es un inhibidor de topoisomerasa I (inhibidor de topo I), y es por lo tanto capaz de prevenir síntomas de la enfermedad que están provocados, entre otros, por la activación del receptor de topoisomerasa I.
- Más específicamente, el ingrediente activo es un derivado de camptotecina. Esta clase de compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 6.242.457.
- Los agentes activos de la presente descripción, que están descritos en la patente de EE.UU. nº 6.242.457, incluyen:
- 7-metiloxiiminometilcamptotecina;

- 7-metoxiiminometil-10-hidroxicamptotecina;  
7-(terc-butoxicarbonil-2-propoxi)iminometilcamptotecina;  
7-etoxiiminometilcamptotecina;  
7-isopropoxiiminometilcamptotecina;
- 5 7-(2-metilbutoxi)iminometilcamptotecina;  
7-t-butoxiiminometilcamptotecina;  
7-t-butoxiiminometil-10-hidroxicamptotecina;  
7-t-butoxiiminometil-10-metoxicamptotecina;  
7-(4-hidroxi-butoxi)iminometilcamptotecina;
- 10 7-trifenilmetoxiiminometilcamptotecina;  
7-carboximetoxiiminometilcamptotecina;  
7-(2-amino)etoxiiminometilcamptotecina;  
7-(2-N, N-dimetilamino)etoxiiminometilcamptotecina;  
7-aliloxiiminometilcamptotecina;
- 15 7-ciclohexiloxiiminoetilcamptotecina;  
7-ciclohexilmetoxiiminometilcamptotecina;  
7-ciclooctiloxiiminometilcamptotecina;  
7-ciclooctilmetoxiiminometilcamptotecina;  
7-benciloxiiminometilcamptotecina;
- 20 7-[(1-benciloxiimino)-2-feniletil]camptotecina;  
7-(1-benciloxiimino)etilcamptotecina;  
7-fenoxiiminometilcamptotecina;  
7-(1-t-butoxiimino)etilcamptotecina;  
7-p-nitrobenciloxiiminometilcamptotecina;
- 25 7-p-metilbenciloxiiminometilcamptotecina;  
7-pentafluorobenciloxiiminometilcamptotecina;  
7-p-fenilbenciloxiiminometilcamptotecina;  
7-[2-(2,4-difluorofenil)etoxi]iminometilcamptotecina;  
7-(4-t-butilbenciloxi)iminometilcamptotecina;
- 30 7-(1-adamantiloxi)iminometilcamptotecina;  
7-(1-adamantilmetoxi)iminometilcamptotecina;  
7-(2-naftiloxi)iminometilcamptotecina;  
7-(9-antrilmetoxi)iminometilcamptotecina;  
7-oxiranilmetoxiiminometilcamptotecina;
- 35 7-(6-uracil)metoxiiminometilcamptotecina;  
7-[2-(1-urcil)etoxi]iminometilcamptotecina;  
7-(4-piridil)metoxiiminometilcamptotecina;

- 7-(2-tienil)metoxiiminometilcamptotecina;  
 7-[(N-metil)-4-piperidinil]metoxiiminometilcamptotecina;  
 7-[2-(4-morfolinil)etoxi]iminometilcamptotecina;  
 7-(benzoiloxiiminometil)camptotecina;
- 5 7-[(1-hidroxiimino)-2-feniletil) camptotecina;  
 N-óxido de 7-terc-butiloxiiminometilcamptotecina; y  
 N-óxido de 7-metoxiiminometilcamptotecina.

Conforme a la invención, el inhibidor de topoisomerasa I de fórmula I tiene la siguiente estructura conocida como compuesto A:



Compuesto A

- 10 Los agentes activos anteriores, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, pueden prepararse como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.424.457. Como allí se menciona, pueden estar en forma de sus posibles enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas relativas, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus metabolitos activos.
- 15 De acuerdo con la presente invención, el agente activo puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente 20 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo desde aproximadamente 0,05% en peso. El ingrediente activo está presente preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 15 % en peso de la composición.
- El agente activo es poco soluble en agua, de modo que se transporta en un vehículo.
- 20 En composiciones de la invención, el vehículo comprende un componente lipófilo seleccionado del grupo que consiste en monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, un aceite de maíz transesterificado con glicerol refinado, citrato de trietil-acetilo y aceite de ricino; un componente tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol-aceite de ricino hidrogenado y vitamina E TPGS; y un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, PEG400 y acetato de etilo. En realizaciones específicas, el vehículo comprende dicho componente lipófilo, dicho tensioactivo, dicho componente hidrófilo y un codisolvente que es etanol.
- 25 El componente lipófilo comprende una o más sustancias lipófilas como se ha definido anteriormente. El componente hidrófilo comprende una o más sustancias hidrófilas como se ha definido anteriormente. El vehículo puede contener uno o más tensioactivos como se ha definido anteriormente. El vehículo puede contener un codisolvente que es etanol.
- 30 Las composiciones de la invención pueden incluir diversos aditivos que incluyen antioxidantes seleccionados del grupo de palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno y ácido cítrico. También se describen en la presente memoria agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, conservantes, aromas, edulcorantes y más componentes, como los descritos en Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, 4th revised and expanded edition (1996). Estos aditivos se disolverán convenientemente en el vehículo.
- 35 Las composiciones de la invención incluyen un componente o fase lipófila como se ha definido anteriormente. El agente activo puede estar contenido en este componente del vehículo. El componente lipófilo (cuando está presente) se caracteriza preferiblemente por un valor bajo de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) inferior a 10, por ejemplo, hasta 8.

En la presente memoria se describen componentes lipófilos que incluyen:

### 1) Monoésteres de glicerilo de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>

Se obtienen esterificando glicerol con aceite vegetal, seguido de destilación molecular. Los monoglicéridos adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen monoglicéridos tanto simétricos (es decir, β-monoglicéridos) como asimétricos (α-monoglicéridos). Incluyen también tanto glicéridos uniformes (en los que el constituyente de ácido graso está compuesto principalmente de un único ácido graso) como mixtos (es decir, en los que el constituyente de ácido graso está compuesto de diversos ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde por ejemplo C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>. Particularmente adecuados son monoglicéridos de ácido caprílico o laúrico, que están disponibles comercialmente, por ejemplo, con los nombres comerciales Imwitor® 308 o Imwitor® 312, respectivamente, de por ejemplo Sasol. Por ejemplo, Imwitor® 308 comprende al menos 80 % de monoglicéridos y muestra los siguientes datos característicos adicionales: glicerol libre máx. 6 %, índice de acidez máx. 3, índice de saponificación de 245-265, índice de yodo máx. 1, contenido de agua máx. 1 %. Típicamente comprende 1 % de glicerol libre, 90 % de monoglicéridos, 7 % de diglicéridos, 1 % de triglicéridos (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 798). Un ejemplo más es Capmul MCM C8 de Abitec Corporation.

### 2) Mezclas de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>

Estas incluyen mono- y di-glicéridos tanto simétricos (es decir, β-monoglicéridos y α,α<sup>1</sup>-diglicéridos) como asimétricos (es decir, α-monoglicéridos y α,β-diglicéridos) y sus derivados acetilados. Incluyen también tanto glicéridos uniformes (en los que el constituyente de ácido graso está compuesto principalmente de un único ácido graso) como glicéridos mixtos (es decir, en los que el constituyente de ácido graso está compuesto de diversos ácidos grasos), y cualquiera de sus derivados con ácido láctico o cítrico. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena de, por ejemplo, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>. Particularmente adecuados son mono- y di-glicéridos de ácido caprílico y cáprico mixtos comercialmente disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial Imwitor® 742 o Imwitor 928, de por ejemplo Sasol. Por ejemplo, Imwitor®742 comprende al menos 45 % de monoglicéridos y muestra los siguientes datos característicos adicionales: glicerol libre máx. 2 %, índice de acidez máx. 2, índice de saponificación de 250-280, índice de yodo máx. 1, contenido de agua máx. 2 % (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol.1, página 798). Otras mezclas adecuadas comprenden mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico en glicerol conocidas y disponibles comercialmente con, por ejemplo, el nombre comercial Capmul® MCM de, por ejemplo Abitec Corporation. El Capmul® MCM muestra los siguientes datos característicos adicionales: índice de acidez 2,5 máx., alfa-mono (como oleato) 80% min., glicerol libre 2.5% máx., índice de yodo 1 máx., distribución de longitud de cadenas: ácido caproico (C6) 3% máx., ácido caprílico (C8) 75% min., ácido cáprico (C10) 10% min., ácido laúrico (C12) 1.5% máx., humedad (mediante Karl Fisher) 0,5% máx. (información del fabricante). Ejemplos adecuados de mono-/di-glicéridos con derivación adicional con ácido láctico o cítrico son los comercializados con las marcas Imwitor 375, 377 o 380 por Sasol. Además, el constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde, por ejemplo, C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>. Un ejemplo adecuado es Tegin® O (oleato de glicerilo), que muestra los siguientes datos característicos adicionales: contenido de monoglicérido 55-65%, índice de peróxidos máx. 10, contenido de agua máx. 1%, índice de acidez máx. 2, índice de yodo de 70-76, índice de saponificación de 158-175, glicerol libre máx. 2%, (información del fabricante).

### 3) Diésteres de glicerol de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>

Estos incluyen diglicéridos simétricos (es decir, α,α<sup>1</sup>-diglicéridos) y asimétricos (es decir, α,β-diglicéridos) y sus derivados acetilados. Incluyen también tanto glicéridos uniformes (en los que el constituyente de ácido graso está compuesto principalmente de un único ácido graso) como glicéridos mixtos (es decir, en los que el constituyente de ácido graso está compuesto de diversos ácidos grasos), y cualquiera de sus derivados acetilados. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, por ejemplo C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>, por ejemplo C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, por ejemplo C<sub>8</sub>. Particularmente adecuados son diglicéridos caprílicos, que están comercialmente disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial Sunfat® GDC-S, por ejemplo de Taiyo Kagaku Co., Ltd. El Sunfat® GDC-S tiene un índice de acidez de aproximadamente 0,3, un contenido de diglicérido de aproximadamente 78,8%, y un contenido de monoéster de aproximadamente 8,9.

### 4) Triglicéridos de ácido graso de cadena mediana

Estos incluyen triglicéridos de ácido graso saturado con de 6 a 12, por ejemplo de 8 a 10, átomos de carbono. Los triglicéridos de ácido graso de cadena mediana adecuados son los conocidos y disponibles comercialmente con los nombres comerciales Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®810, Miglyol®812, Miglyol®818, Mazol®, Sefsol®860, Sefsol®870; siendo el Miglyol®812 el más preferido. El Miglyol®812 es un aceite de coco fraccionado que comprende triglicéridos de ácido caprílico-cáprico y con un peso molecular de aproximadamente 520 Daltons. Composición de ácido graso = C<sub>6</sub> máx. aproximadamente 3%, C<sub>8</sub> aproximadamente de 50 a 65%, C<sub>10</sub> aproximadamente de 30 a 45%, C<sub>12</sub> máx. 5%; índice de acidez aproximadamente 0,1; índice de saponificación de aproximadamente 330 a 345; índice de yodo máx. 1. el Miglyol® 812 está disponible en Condea. El Neobee® M 5 F es un triglicérido de ácido caprílico-cáprico disponible de aceite de coco; índice de acidez máx. 0,2; índice de

saponificación de aproximadamente 335 a 360; índice de yodo máx. 0.5, contenido de agua máx. 0,15%,  $D_{20}^{20}$  0,930-0,960,  $n_D^{20}$  1,448-1,451 (información del fabricante). El Neobee® M 5 F está disponible en Stepan Europe. Un ejemplo adicional es Miglyol 829 que contiene adicionalmente ésteres con ácido succínico.

### 5) Monoésteres de glicerilo de ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>

- 5 Se obtienen esterificando glicerol con aceite vegetal, seguido de destilación molecular. Los monoglicéridos adecuados para usar en las composiciones de la descripción incluyen monoglicéridos tanto simétricos (es decir,  $\beta$ -monoglicéridos) como asimétricos ( $\alpha$ -monoglicéridos). Incluyen también tanto glicéridos uniformes (en los que el constituyente de ácido graso está compuesto principalmente de un único ácido graso) como mixtos (es decir, en los que el constituyente de ácido graso está compuesto de diversos ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde por ejemplo C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>. Ejemplos adecuados incluyen GMOrphic de Eastman, Rylo MG20, monoglicérido destilado de Danisco Ingredients, o Monomuls 90-018 de Henkel. Por ejemplo, GMOrphic®-80 (monooleato de glicerilo) muestra los siguientes datos característicos adicionales: contenido de monoglicérido mín. 94%, contenido de C18:1 75% mín., índice de peróxidos máx. 2,5, C18:2 + C18:3 máx. 15%, C16:0 + C18:0 + C20:0 máx. 10%, contenido de agua máx. 2%, índice de acidez máx. 3, índice de yodo de 65-75, índice de saponificación de 155-165, glicerol libre máx. 1%, índice de hidroxilo de 300-330 (información del fabricante).

### 6) Mono-, di-, tri-glicéridos mixtos

- 20 Estos incluyen mono-, di-, tri-glicéridos mixtos que están disponibles comercialmente con el nombre comercial Maisine® de Gattefossé. Son productos de transesterificación de aceite de maíz y glicerol. Tales productos están comprendidos principalmente por mono-, di- y tri-glicéridos de ácido linoleico y oleico, junto con cantidades más pequeñas de mono-, di- y tri-glicéridos de ácido palmítico y esteárico (estando comprendido el propio aceite de maíz de aproximadamente 56% en peso de ácido linoleico, 30% de ácido oleico, aproximadamente 10% de ácido palmítico y aproximadamente 3% de ácido esteárico). Las características físicas son: glicerol libre máx. 10%, monoglicéridos aproximadamente 40%, diglicéridos aproximadamente 40%, triglicéridos aproximadamente 10%, contenido de ácido oleico libre aproximadamente 1%. Características físicas adicionales son: índice de acidez máx. 2, índice de yodo de 85-105, índice de saponificación de 150-175, contenido de ácido mineral = 0. El contenido de ácido graso para el Maisine® es típicamente: ácido palmítico aproximadamente 11%, ácido esteárico aproximadamente 2,5%, ácido oleico aproximadamente 29%, ácido linoleico aproximadamente 56%, otros aproximadamente 1,5% (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 958; información del fabricante).

- 30 Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden preferiblemente mezclas de mono-, di-, tri-glicéridos de ácidos grasos C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub> o C<sub>12-20</sub>, especialmente mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de ácidos grasos C<sub>16-18</sub>. El componente de ácido graso de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos puede comprender restos de ácidos grasos tanto saturados como insaturados. Sin embargo, preferiblemente, están comprendidos principalmente por restos de ácidos grasos insaturados; En particular, de restos de ácidos grasos insaturados C<sub>18</sub>. Adecuadamente, los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden al menos 60%, preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 85% en peso de mono-, di-, tri-glicéridos de un ácido graso insaturado (por ejemplo, ácido linolénico, linoleico y oleico). Adecuadamente, los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden menos de 20%, por ejemplo aproximadamente 15% o 10% en peso o menos, de mono-, di-, tri-glicéridos de ácidos grasos saturados (por ejemplo ácido palmítico y esteárico). Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos están comprendidos preferiblemente de manera principal por mono- y di-glicéridos; Por ejemplo, los mono- y di-glicéridos comprenden al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% basado en el peso total de la fase o componente lipófilo. Más preferiblemente, los mono- y di-glicéridos comprenden al menos 75% (por ejemplo, aproximadamente 80% o 85% en peso del componente lipófilo. Preferiblemente, los monoglicéridos comprenden desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50%, basado en el peso total del componente lipófilo, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. Más preferiblemente, están presentes monoglicéridos desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 40% (por ejemplo de 35 a 40%). Preferiblemente, los diglicéridos comprenden desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 60%, basado en el peso total del componente lipófilo, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. Más preferiblemente, están presentes diglicéridos desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 55% (por ejemplo de 48 a 50%). Los triglicéridos comprenden adecuadamente al menos 5%, pero menos de aproximadamente 25 %, basado en el peso total del componente lipófilo, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. Más preferiblemente, están presentes triglicéridos desde aproximadamente 7,5 hasta aproximadamente 15% (por ejemplo de aproximadamente 9 a 12%). Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos pueden prepararse mezclando los mono-, di-, tri-glicéridos individuales en una proporción relativa apropiada. De manera conveniente, sin embargo, comprenden productos de transesterificación de aceites vegetales, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de melocotón, aceite de palma o, preferiblemente, aceite de maíz, aceite de girasol o aceite de cártamo, y lo más preferiblemente aceite de maíz, con glicerol. Tales productos de transesterificación se obtienen generalmente como se describe en los documentos de patente GB 2 257 359 o WO 94/09211. Preferiblemente, algo del glicerol se retira en primer lugar para dar un "lote sustancialmente sin glicerol" cuando han de prepararse cápsulas de gelatina blanda. Productos de transesterificación purificados de aceite de maíz y glicerol proporcionan mono-, di- y tri-glicéridos mixtos particularmente adecuados, a los que se hace referencia de aquí en adelante como "aceite refinado", y se preparan conforme a procedimientos descritos en la memoria descriptiva de la patente del Reino Unido GB 2.257.359 o la publicación de patente internacional WO 94/09211.

**7) Monoglicéridos acetilados (C18)**

Estos incluyen Myvacet 9-45.

**8) Monoésteres de ácidos grasos de propilenglicol**

5 El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena de, por ejemplo, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>. Particularmente adecuado es el monoéster de propilenglicol del ácido caprílico y laúrico disponible comercialmente, por ejemplo, con los nombres comerciales Sefsol® 218, Capryol®90 o Lauroglycol®90, de por ejemplo Nikko Chemicals Co., Ltd. o Gattefossé o Capmul PG-8 de Abitec Corporation. Por ejemplo, Lauroglycol®90 muestra los siguientes datos característicos adicionales: índice de acidez máx. 8, índice de saponificación de 200-220, índice de yodo máx. 5, contenido de propilenglicol máx. 5%, contenido de monoéster mín. 90%; Sefsol® 218 muestra los siguientes datos característicos adicionales: índice de acidez máx. 5, índice de hidroxilo de 220-280 (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página 906, información del fabricante).

**9) Mono- y di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol**

Estos incluyen Laroglycol FCC y Capryol PGMC.

**10) Díésteres de propilenglicol**

15 Díésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como dicaprilato de propilenglicol (que está disponible comercialmente con el nombre comercial Miglyol® 840 de, por ejemplo, Sasol; H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1008) o Captex 200 de Abitec Corporation.

**11) Monoacetato de propilenglicol y diacetato de propilenglicol****12) Aceites vegetales etoxilados transesterificados**

20 Estos incluyen aceites vegetales etoxilados transesterificados, tales como los obtenidos por reacción de diversos aceites vegetales naturales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semillas, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de cárcamo y aceite de palma, o sus mezclas) con polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio de 200 a 800, en presencia de un catalizador apropiado. Estos procedimientos se describen en la memoria descriptiva de la patente de EE.UU. 3.288.824. Es particularmente preferido el aceite de maíz etoxilado transesterificado.

Los aceites vegetales etoxilados transesterificados son conocidos y están disponibles comercialmente con el nombre comercial Labrafil® (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página 880). Los ejemplos son Labrafil® M 2125 CS (obtenido de aceite de maíz con un índice de acidez inferior a aproximadamente 2, un índice de saponificación de 155 a 175, un valor de HLB de 3 a 4, y un índice de yodo de 90 a 110), y Labrafil® M 1944 CS (obtenido de aceite de semillas y con un índice de acidez de aproximadamente 2, un índice de saponificación de 145 a 175 y un índice de yodo de 60 a 90). También puede usarse Labrafil® M 2130 CS (que es un producto de transesterificación de un glicérido C<sub>12-18</sub> y un polietilenglicol, y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 35 a 40°C, un índice de acidez inferior a aproximadamente 2, un índice de saponificación de 185 a 200 y un índice de yodo inferior a aproximadamente 3). El aceite vegetal etoxilado transesterificado preferido es Labrafil® M 2125 CS, que puede obtenerse, por ejemplo, en Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Francia.

**13) Ésteres de ácidos grasos de sorbitano**

40 Tales ésteres incluyen, por ejemplo, monoésteres de ácidos grasos C<sub>12-18</sub> de sorbitano, o triésteres de ácidos grasos C<sub>12-18</sub> de sorbitano, disponibles comercialmente con el nombre comercial Span® de, por ejemplo, Uniqema. Un producto especialmente preferido de esta clase es, por ejemplo, Span® 20 (monolaurato de sorbitano) o Span® 80 (monooleato de sorbitano) (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1430; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 473).

**14) Compuestos esterificados de ácido graso y alcoholes primarios**

45 Estos incluyen compuestos esterificados de ácido graso con de 8 a 20 átomos de carbono y un alcohol primario con de 2 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo, oleato de etilo, miristato de etilo, etc., siendo particularmente preferible un compuesto esterificado de ácido linoleico y etanol, también miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

**15) Triacetato de glicerilo o (1,2,3)-triacetina**

50 Este se obtiene esterificando glicerol con anhídrido acético. El acetato de glicerilo está disponible comercialmente como, por ejemplo, Priacetin® 1580 de Unichema International, o como Eastman™ Triacetin de Eastman, o de Courtaulds Chemicals Ltd. El triacetato de glicerilo muestra los siguientes datos característicos adicionales: peso molecular 218,03, D<sub>20,3</sub> 1,159-1,163, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,430-1,434, contenido de agua máx. 0,2 %, viscosidad (25°) 17,4 mPa.s, índice de acidez máx. 0,1, índice de saponificación de aproximadamente 766-774, contenido de triacetina de 97%



mín. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página 1580; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 534, información del fabricante).

#### 16) Citrato de trietil-acetilo

5 Este se obtiene por esterificación de ácido cítrico y etanol, seguido de acetilación con anhídrido acético, respectivamente. El citrato de trietil-acetilo está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Citroflex® A-2, de, por ejemplo Morflex Inc.

#### 17) Citrato de tributilo

#### 18) Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol

10 Estos tienen, por ejemplo, de 2 a 10, por ejemplo 6, unidades de glicerol. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde, por ejemplo, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>. Particularmente adecuado es, por ejemplo, el Plurol Oleique CC497 de Gattefossé, con un índice de saponificación de 133-155 y un índice de saponificación de 196-244. Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol adecuados incluyen monooleato de diglicerilo (DGMO) y Hexaglyn-5-O, como se conocen y están disponibles comercialmente en Nikko Chemicals Co., Ltd.

#### 15 19) Éter de alcohol graso PEG

Este incluye Brij 30™ éter laurílico polioxietilenado (4).

#### 20) Alcoholes grasos y ácidos grasos

20 Los ácidos grasos pueden obtenerse mediante hidrólisis de diversas grasas o aceites animales y vegetales, tales como aceite de oliva, seguido de separación de los ácidos líquidos. El constituyente de ácido/alcohol graso puede incluir ácidos/alcoholes grasos tanto saturados como mono- o di-insaturados con una longitud de cadena desde, por ejemplo, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>. Son particularmente adecuados, por ejemplo, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caproico, tetradecanol, dodecanol, o decanol. El alcohol oleílico está disponible comercialmente con el nombre comercial HD-Eutanol® V en, por ejemplo, Henkel KGaA. El alcohol oleílico muestra los siguientes datos característicos adicionales: índice de acidez máx. 0,1, índice de hidroxilo de aproximadamente 210, índice de yodo de aproximadamente 95, valor de saponificación máx. 1, D.<sup>20</sup> de aproximadamente 0,849, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,462, peso molecular de 268, viscosidad (20°) de aproximadamente 35 mPa.s (información del fabricante). El ácido oleico muestra los siguientes datos característicos adicionales: peso molecular de 282,47, D.<sup>20</sup> 0,895, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,45823, índice de acidez de 195-202, índice de yodo de 85-95, viscosidad (25°) de 26 mPa.s (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1112; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition, Editors A. Wade and P. J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Assoc., Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England, 30 página 325).

#### 21) Tocoferol y sus derivados (por ejemplo, acetato)

Estos incluyen Coviox T-70, Copherol 1250, Copherol F-1300, Covitol 1360 y Covitol 1100.

#### 22) Aceites farmacéuticamente aceptables

35 Alternativamente, el componente lipófilo descrito comprende, por ejemplo, un aceite farmacéuticamente aceptable, preferiblemente con un componente insaturado tal como un aceite vegetal.

#### 23) Alquilen poliol éteres o ésteres

40 Estos incluyen alquilen C<sub>3-5</sub> trioles, en particular éteres o ésteres de glicerol. Alquilen C<sub>3-5</sub> triol éteres o ésteres adecuados incluyen éteres o ésteres mixtos, es decir, componentes que incluyen otros ingredientes de éter o éster, por ejemplo, productos de transesterificación de alquilen C<sub>3-5</sub> triol ésteres con otros mono-, di- o poli-oles. Alquilen poliol éteres o ésteres particularmente adecuados son ésteres de ácidos grasos de alquilen C<sub>3-5</sub> triol/poli-(alquilen C<sub>2-4</sub>) glicol mixtos, especialmente ésteres de ácidos grasos de glicerol/polietileno- o polipropileno-glicol mixtos.

45 Alquilen poliol éteres o ésteres especialmente adecuados incluyen productos obtenibles por transesterificación de glicéridos, por ejemplo, triglicéridos, con poli-(alquilen C<sub>2-4</sub>) glicoles, por ejemplo, polietilenglicoles y, opcionalmente, glicerol. Tales productos de transesterificación se obtienen generalmente por alcoholólisis de glicéridos, por ejemplo, triglicéridos, en presencia de un poli-(alquilen C<sub>2-4</sub>) glicol, por ejemplo, polietilenglicol y, opcionalmente, glicerol (es decir, para llevar a cabo una transesterificación a partir del glicérido hasta el componente de poli-alquilen glicol/glicerol, es decir, por medio de glicólisis/glicerólisis de polialquilen).

50 En general, tal reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar los componentes indicados (glicérido, polialquilen glicol y, opcionalmente, glicerol) a una temperatura elevada en una atmósfera inerte con agitación continua.

5 Los glicéridos preferidos son triglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo triglicéridos de (ácidos grasos C<sub>10-22</sub>), que incluyen aceites naturales e hidrogenados, en particular aceites vegetales. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, almendra, cacahuete, coco, palma, soja y de germen de trigo y, en particular, aceites naturales o hidrogenados ricos en restos de ésteres de (ácidos grasos C<sub>12-18</sub>). Los materiales de polialquilenglicol preferidos son polietilenglicoles, en particular polietilenglicoles con un peso molecular desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 4.000, por ejemplo desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 2.000.

10 Alquilen poliol éteres o ésteres adecuados incluyen mezclas de alquilen C<sub>3-5</sub> triol ésteres, por ejemplo, mono-, di- y tri-ésteres en una cantidad relativa variable, y poli (alquilen C<sub>2-4</sub>) glicol mono- y di-ésteres, junto con cantidades pequeñas de alquientriol C<sub>3-5</sub> libre y poli-(alquilen C<sub>2-5</sub>) glicol libre. Como se ha descrito anteriormente, el resto preferido de alquientriol es el glicerilo; los restos de polialquilenglicol preferidos incluyen polietilenglicol, en particular con un peso molecular desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 4.000; y los restos de ácidos grasos preferidos serán restos de ésteres de ácidos grasos C<sub>10-22</sub>, en particular restos de ésteres de ácidos grasos saturados C<sub>10-22</sub>.

15 Alquilen poliol éteres o ésteres particularmente preferidos incluyen productos de transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un polietilenglicol y, opcionalmente, glicerol; o composiciones que comprenden o consisten en mono-, di- y tri-ésteres de glicerilo de ácidos grasos C<sub>10-22</sub> y mono- y di- ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos C<sub>10-22</sub> (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades pequeñas de glicerol libre y polietilenglicol libre).

20 Los aceites vegetales, polietilenglicoles o restos de polietilenglicol y restos de ácidos grasos preferidos, en relación con las definiciones anteriores, son como se han descrito anteriormente.

Los alquilen poliol éteres o ésteres particularmente adecuados descritos anteriormente para usar en la presente invención, incluyen los disponibles comercialmente con el nombre comercial Gelucire® de, por ejemplo, Gattefossé, en particular los productos:

25 a) Gelucire® 33/01, que tiene un p.f. = aproximadamente 33-37°C y un índice de saponificación de aproximadamente 230-255;

b) Gelucire® 39/01, p.f. = aproximadamente 37,5-41,5°C, índice de saponificación = aproximadamente 225-245;

c) Gelucire® 43/01, p.f. = aproximadamente 42-46°C, índice de saponificación = aproximadamente 220-240;

30 Los productos de (a) a (c) anteriores tienen todos un índice de acidez máximo de 3. Las composiciones de la descripción pueden incluir mezclas de tales éteres o ésteres.

#### 24) Hidrocarburos

Estos incluyen, por ejemplo, escualeno, disponible en, por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd.

#### 25) Ésteres de etilenglicol

Estos incluyen Monthyle® (monoestearato de etilenglicol), disponible en, por ejemplo, Gattefossé.

#### 35 26) Ésteres de ácidos grasos y polialquilenglicol éteres de pentaeritritilo

Estos incluyen, por ejemplo, dioleato, diestearato, monolaurato de pentaeritritilo, poliglicol éter de pentaeritritilo y monoestearato de pentaeritritilo, así como ésteres de ácidos grasos de pentaeritritilo (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1158-1160, incorporado en la presente memoria por referencia).

40 Algunos de estos, por ejemplo (1-3, 5-6, 8-9, 12-13, 19), muestran un comportamiento similar al de los tensioactivos y pueden denominarse también co-tensioactivos.

El componente lipófilo comprende preferiblemente de 5 a 85% en peso de la composición de la invención por ejemplo, de 10 a 85%; preferiblemente de 15 a 60% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 40% en peso.

45 Las proporciones relativas del (los) componente(s) lipófilo(s), componente(s) hidrófilo(s) y el (los) tensioactivo(s) caen dentro de la región de "microemulsión" en una gráfica estándar de tres direcciones.

Las composiciones de la invención incluyen un componente o fase hidrófilo.

Los compuestos hidrófilos descritos en la presente memoria incluyen:

**1) Ésteres de polietilenglicol glicerilo de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>**

El éster de ácidos grasos pueden incluir mono y/o di y/o tri ésteres de ácidos grasos. Incluye opcionalmente ácidos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde, por ejemplo, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, desde 5 hasta 10 unidades de [CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O], por ejemplo, 7 unidades. Un éster de ácidos grasos particularmente adecuado es el monococoato de polietilenglicol (7) glicerilo, que está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Cetiol® HE, por ejemplo, en Henkel KGaA. El Cetiol® HE tiene un D. (20°) de 1,05, un índice de acidez inferior a 5, un índice de saponificación de aproximadamente 95, un índice de hidroxilo de aproximadamente 180 y un índice de yodo inferior a 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 1, página 337) o Lipestrol E-810.

**2) N-alkilpirrolidona**

Particularmente adecuada es, por ejemplo, la N-metil-2-pirrolidona, por ejemplo, disponible comercialmente con el nombre comercial Pharmasolve™, en por ejemplo, International Specialty Products (ISP). La N-metilpirrolidona muestra los siguientes datos característicos adicionales: peso molecular de 99,1, D.<sup>25</sup> 1,027-1,028, pureza (como % de área por CG) (incluyendo isómeros de metilo) de 99,85% mín. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página 1004, información del fabricante).

**3) Alcohol bencílico**

Este está disponible comercialmente en, por ejemplo, Merck o puede obtenerse por destilación de cloruro de bencilo con carbonato potásico o sódico. El alcohol bencílico muestra los siguientes datos característicos adicionales: peso molecular de 108,14, D. 1,043-1,049, n<sub>D</sub> 1,538-1,541. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 1, página 238; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 35).

**4) Citrato de trietilo**

Se obtiene esterificando ácido cítrico y etanol. El citrato de trietilo está comercialmente disponible, por ejemplo, con el nombre comercial Citroflex® 2, o en calidad farmacéutica con el nombre TEC-PG/N, en por ejemplo Morflex Inc. Particularmente adecuado es el citrato de trietilo que tiene un peso molecular de 276,3, una densidad de 1,135-1,139, un índice de refracción de 1,439-1,441, una viscosidad (25°) de 35,2 mPa.s, contenido (base anhidra) de 99,0-100,5%, contenido de agua máx. de 0,25% (Fiedler, H. P., *loc. cit.*, , vol. 1, página 371; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", *loc. cit.*, página 540).

**5) Polietilenglicol 400 (PEG400)**

Otros compuestos hidrófilos adecuados incluyen transcutool (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-OH), glicofurol (también conocido como polietilenglicol éter de alcohol tetrahidrofurfurílico), 1,2-propilenglicol, dimetilisorbida (Arlasolve), polietilenglicol, trietilenglicol, acetato de etilo, y lactato de etilo.

El componente hidrófilo puede comprender de 5 a 60% en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de 10 a 50%; preferiblemente de 10 a 40% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30% en peso.

El componente hidrófilo puede comprender una mezcla de dos o más componentes hidrófilos. La relación entre el componente hidrófilo principal y el co-componente hidrófilo es típicamente desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 2:1.

Las composiciones de la presente invención contienen uno o más tensioactivos para reducir la tensión de interfase, proporcionando por lo tanto una estabilidad termodinámica.

Los tensioactivos pueden ser mezclas complejas que contienen productos secundarios o productos de partida sin reaccionar implicados en su preparación, por ejemplo, los tensioactivos preparados por polioxitilación pueden contener otro producto secundario, por ejemplo, polietilenglicol. El tensioactivo o cada tensioactivo tienen preferiblemente un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 8 a 17, especialmente de 10 a 17. El valor de HLB es preferiblemente el valor de HLB medio.

Los tensioactivos descritos en la presente memoria incluyen:

**1) Productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno**

El aceite de ricino natural o hidrogenado puede hacerse reaccionar con óxido de etileno en una relación molar desde aproximadamente 1:35 hasta aproximadamente 1:60, con una retirada opcional del componente de polietilenglicol de los productos. Varios de tales tensioactivos están disponibles comercialmente. Los tensioactivos particularmente adecuados incluyen polietilenglicol-aceites de ricino hidrogenados, disponibles comercialmente con el nombre comercial Cremophor®; Cremophor® RH 40, que tienen un índice de saponificación de aproximadamente 50 a 60, un índice de acidez inferior a aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) inferior a aproximadamente 2%, un n<sub>D</sub><sup>60</sup> de aproximadamente 1,453-1,457 y un HLB de aproximadamente 14-16; y Cremophor® RH 60, que tiene un

índice de saponificación de aproximadamente 40-50, un índice de acidez inferior a aproximadamente 1, un índice de yodo inferior a aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) de aproximadamente 4.5-5.5%, un  $n_D^{60}$  de aproximadamente 1,453-1,457 y un HLB de aproximadamente 15 a 17;

5 Un producto especialmente preferido de esta clase es Cremophor® RH40. Otros productos útiles de esta clase están disponibles con los nombres comerciales Nikkol® (por ejemplo, Nikkol® HCO-40 y HCO-60), Mapeg® (por ejemplo, Mapeg® CO-40h), Incrocas® (por ejemplo, Incrocas® 40), Tagat® (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno glicerilo, por ejemplo, Tagat® RH 40) y Simulsol OL-50 (aceite de ricino PEG-40, que tiene un índice de saponificación de aproximadamente 55 a 65, un índice de acidez máx. 2, un índice de yodo de 25 a 35, un contenido de agua máx. 8%, y un HLB de aproximadamente 13, disponible en Seppic). Estos tensioactivos se describen con más detalle en Fiedler *loc. cit.*

Otros tensioactivos adecuados de esta clase incluyen polietilenglicol-aceites de ricino tales como los disponibles con el nombre comercial Cremophor® EL, que tiene un peso molecular (mediante osmometría de presión de vapor) de aproximadamente 1630, un índice de saponificación de aproximadamente 65 a 70, un índice de acidez de aproximadamente 2, un índice de yodo de aproximadamente 28 a 32 y un  $n_D^{25}$  de aproximadamente 1,471.

## 15 2) Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano

Estos incluyen mono- y tri-ésteres de laurilo, palmitilo, estearilo y oleilo conocidos y disponibles comercialmente con el nombre comercial Tween® (Fiedler, *loc. cit.* p.1615 y siguientes) en Uniqema, que incluye los productos:

Tween® 20 [monolaurato de sorbitano polioxietileno (20)],

Tween® 21 [monolaurato de sorbitano polioxietileno (4)],

20 Tween® 40 [monopalmitato de sorbitano polioxietileno (20)],

Tween® 60 [monoestearato de sorbitano polioxietileno (20)],

Tween® 65 [triestearato de sorbitano polioxietileno (20)],

Tween® 80 [monooleato de sorbitano polioxietileno (20)],

Tween® 81 [monooleato de sorbitano polioxietileno (5)], y

25 Tween® 85 [trioleato de sorbitano polioxietileno (20)].

Productos de esta clase especialmente preferidos son Tween® 20 y Tween® 80.

## 3) Ésteres de polioxietileno de ácidos grasos

Estos incluyen ésteres de polioxietileno de ácido esteárico del tipo conocido y disponible comercialmente con el nombre comercial Myrj® en Uniqema (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1042). Un producto de esta clase especialmente preferido es Myrj® 52, con un  $D^{25}$  de aproximadamente 1,1, un punto de fusión de aproximadamente 40 a 44°C, un valor de HLB de aproximadamente 16,9, un índice de acidez de aproximadamente 0 a 1 y un índice de saponificación de aproximadamente 25 a 35.

## 4) Copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros en bloque o poloxámeros

Estos incluyen el tipo conocido y disponible comercialmente con los nombres comerciales Pluronic® y Emkalyx® (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1203). Un producto de esta clase especialmente preferido es Pluronic® F68 (poloxámero 188) de BASF, con un punto de fusión de aproximadamente 52°C y un peso molecular de aproximadamente 6800 a 8975. Un producto más de esta clase preferido es Synperonic® PE L44 (poloxámero 124) de Uniqema.

## 5) Monoésteres de polioxietileno de un C<sub>10</sub> a C<sub>22</sub> saturado

Estos incluyen por ejemplo un hidroxilo ácido graso C<sub>18</sub> sustituido; por ejemplo, un éster de PEG de ácido esteárico 12-hidroxilo, por ejemplo, de PEG aproximadamente, por ejemplo, de 600-900, por ejemplo de 660 Daltons de peso molecular, por ejemplo Solutol® HS 15 de BASF, Ludwigshafen, Alemania. Conforme a la ficha técnica de BASF, MEF 151 E (1986) comprende aproximadamente 70% en peso de 12-hidroxiestearato polietoxilado y aproximadamente 30% en peso de componente de polietilenglicol sin esterificar. El Solutol HS 15 tiene un índice de hidrogenación de 90 a 110, un índice de saponificación de 53 a 63, un índice de acidez de máximo 1, y un contenido máximo de agua de 0,5% en peso.

## 6) Polioxietileno alquil éteres

Estos incluyen polioxietilenglicol éteres de alcoholes C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>, por ejemplo, polioxil 2-, 10- o 20-cetil éter o polioxil 23-lauril éter, o polioxil 20-oleil éter, o polioxil 2-, 10-, 20- o 100-estearil éter, conocidos y disponibles comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Brij® de Uniqema. Un producto de esta clase especialmente

preferido es, por ejemplo, Brij® 35 (polioxil 23 lauril éter) o Brij® 98 (polioxil 20 oleil éter) (Fiedler, *loc. cit.*, 1, página 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 367). De manera similar, productos adecuados incluyen polioxietileno-polioxipropileno-alquil éteres, por ejemplo, polioxietileno-polioxipropileno-éteres de alcoholes C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>, por ejemplo polioxietileno-20-polioxipropileno-4-cetil éter, que es conocido y está disponible comercialmente con el nombre comercial Nikkol PBC® 34, en por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd. (Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página. 1239). También son adecuados éteres de ácidos grasos con polioxipropileno, por ejemplo Acconon® E.

### 7) Alquil sulfatos y sulfonatos de sodio, y alquil aril sulfonatos de sodio

Estos incluyen laurilsulfato sódico, que también es conocido como dodecilsulfato sódico y está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Texapon K12® de Henkel KGaA.

### 10 8) Ésteres de ácido succínico de tocoferol polietilenglicol (TPGS)

Estos incluyen los que tienen un número de polimerización de aproximadamente 1000, por ejemplo, disponible en Eastman Fine Chemicals Kingsport, Texas, EE.UU.

### 9) Ésteres de poliglicerol de ácidos grasos

Estos incluyen los que tienen, por ejemplo, de 10 a 20, por ejemplo, 10 unidades de glicerol. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde, por ejemplo, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>. Particularmente adecuado es el monolaurato de decaglicerilo o monomiristato de decaglicerilo, conocido y disponible comercialmente con el nombre comercial Decaglyn® 1-L o Decaglyn® 1-M o Decaglyn 1-O, respectivamente, en por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd (Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página 1228).

### 10) Éteres o ésteres de alquilen poliol

Estos incluyen alquilen C<sub>3-5</sub> trioles, en particular éteres o ésteres de glicerol. Alquilen C<sub>3-5</sub> triol éteres o ésteres adecuados incluyen éteres o ésteres mixtos, es decir, componentes que incluyen otros ingredientes de éter o éster, por ejemplo, productos de transesterificación de alquilen C<sub>3-5</sub> triol éteres con otros mono-, di- o poli-oles. Alquilen poliol éteres o ésteres particularmente adecuados son ésteres de ácidos grasos de alquilen C<sub>3-5</sub> triol/poli-(alquilen C<sub>2-4</sub>) glicol mixtos, especialmente ésteres de ácidos grasos de glicerol/polietileno- o polipropileno-glicol mixtos.

Alquilen poliol éteres o ésteres especialmente adecuados incluyen productos obtenibles por transesterificación de glicéridos, por ejemplo, triglicéridos, con poli-(alquilen C<sub>2-4</sub>) glicoles, por ejemplo, polietilenglicoles y, opcionalmente, glicerol.

Tales productos de transesterificación se obtienen generalmente por alcoholisis de glicéridos, por ejemplo, triglicéridos, en presencia de un poli-(alquilen C<sub>2-4</sub>) glicol, por ejemplo, polietilenglicol y, opcionalmente, glicerol (es decir, para llevar a cabo una transesterificación a partir del glicérido hasta el componente de poli-alquilen glicol/glicerol, es decir, por medio de glicólisis/glicerólisis de polialquilen). En general, tal reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar los componentes indicados (glicérido, polialquilen glicol y, opcionalmente, glicerol) a una temperatura elevada en una atmósfera inerte con agitación continua.

Los glicéridos preferidos son triglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo triglicéridos de (ácidos grasos C<sub>10-22</sub>), que incluyen aceites naturales e hidrogenados, en particular aceites vegetales. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, almendra, cacahuete, coco, palma, soja y de germen de trigo y, en particular, aceites naturales o hidrogenados ricos en restos de ésteres de (ácidos grasos C<sub>12-18</sub>).

Los materiales de polialquilen glicol preferidos son polietilenglicoles, en particular polietilenglicoles con un peso molecular desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 4.000, por ejemplo desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 2.000.

Alquilen poliol éteres o ésteres adecuados incluyen mezclas de alquilen C<sub>3-5</sub> triol ésteres, por ejemplo, mono-, di- y tri-ésteres en una cantidad relativa variable, y poli (alquilen C<sub>2-4</sub>) glicol mono- y di-ésteres, junto con cantidades pequeñas de alquilen triol C<sub>3-5</sub> libre y poli-(alquilen C<sub>2-5</sub>) glicol libre. Como se ha descrito anteriormente, el resto preferido de alquilen triol es el glicerilo; los restos de polialquilen glicol preferidos incluyen polietilenglicol, en particular con un peso molecular desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 4.000; y los restos de ácidos grasos preferidos serán restos de ésteres de ácidos grasos C<sub>10-22</sub>, en particular restos de ésteres de ácidos grasos saturados C<sub>10-22</sub>.

Alquilen poliol éteres o ésteres particularmente preferidos incluyen productos de transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un polietilenglicol y, opcionalmente, glicerol; o composiciones que comprenden o consisten en mono-, di- y tri-ésteres de glicerilo de ácidos grasos C<sub>10-22</sub> y mono- y di- ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos C<sub>10-22</sub> (opcionalmente junto con cantidades pequeñas de glicerol libre y polietilenglicol libre).

Los aceites vegetales, polietilenglicoles o restos de polietilenglicol y restos de ácidos grasos preferidos, en relación con las definiciones anteriores, son como se han descrito anteriormente.

Los alquilen poliol éteres o ésteres particularmente adecuados descritos anteriormente para usar en la presente invención, incluyen los disponibles comercialmente con el nombre comercial Gelucire® de, por ejemplo, Gattefossé, en particular los productos:

a) Gelucire® 44/14, p.f. = aproximadamente 42,5-47,5°C, índice de saponificación= aproximadamente 79-93;

5 b) Gelucire® 50/13, p.f. = aproximadamente 46-51°C, índice de saponificación = aproximadamente 67-81;

Los productos de (a) a (b) anteriores tienen todos un índice de acidez máximo de 2.

Son generalmente preferidos alquilen poliol éteres o ésteres con un índice de yodo máximo de 2. Las composiciones de la invención pueden incluir mezclas de tales éteres o ésteres.

Los productos Gelucire® son materiales cerosos semisólidos inertes con carácter anfifílico. Se identifican por su punto de fusión y su valor de HLB. La mayoría de los grados de Geluciree son glicéridos poliglucosilados saturados obtenibles por poliglucólisis de aceites vegetales naturales hidrogenados con polietilenglicoles. Están compuestos por una mezcla de mono-, di- y tri-glicéridos y mono- y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. Particularmente adecuado es el Gelucire® 44/14, que tiene un punto de fusión nominal de 44°C y un HLB de 14. Se obtiene haciendo reaccionar semillas de palma hidrogenadas y/o aceites de palma hidrogenados con polietilenglicol 1500. Consiste en aproximadamente 20% de mono-, di- y tri-glicéridos, 72% de mono- y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol 1500 y 8% de polietilenglicol 1500 libre. La distribución de ácidos grasos para el Gelucire® 44/14 es como sigue: 4-10 C<sub>8</sub>, 3-9 C<sub>10</sub>, 40-50 C<sub>12</sub>, 14-24 C<sub>14</sub>, 4-14 C<sub>16</sub>, 5-15 C<sub>18</sub>. El Gelucire® 44/14 muestra los siguientes datos característicos adicionales: índice de acidez máx. de 2, índice de yodo máx. de 2, índice de saponificación de 79-93, índice de hidroxilo de 36-56, índice de peróxidos máx. de 6, impurezas alcalinas máx. 80, contenido de agua máx. 0,50, contenido de glicerol libre máx. 3, contenido de monoglicéridos de 3,0-8,0. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 1, página 676; información del fabricante).

#### 11) Ésteres de polietilenglicol glicerilo de ácidos grasos

El éster de ácidos grasos puede incluir mono y/o di y/o tri ésteres de ácidos grasos. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena desde, por ejemplo, C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, desde 10 hasta 40 unidades de [CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O], por ejemplo, 15 o 30 unidades. Particularmente adecuado es el monoestearato de polietilenglicol (15) glicerilo, que está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial TGMS®-15, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd. Otros ésteres de glicerilo de ácidos grasos adecuados incluyen monooleato de polietilenglicol (30) glicerilo, que está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Tagat® O, por ejemplo, en Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, p. 1502-1503), y Tagat 02 (monooleato de polietilenglicol (20) glicerilo, así como Tagat L (monolaurato de polietilenglicol (30) glicerilo) y Tagat L2 (monolaurato de polietilenglicol (20) glicerilo, todos por ejemplo, en Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, p. 1502-1503). Un éster de polietilenglicol glicerilo de ácidos grasos adecuado más es Tagat TO.

#### 12) Esteroles y sus derivados

Estos incluyen colesteroles y sus derivados, en particular fitoesteroles, por ejemplo, productos que comprenden sitosterol, campesterol o estigmasterol, y sus aductos con óxido de etileno, por ejemplo esteroles de soja y sus derivados, por ejemplo esteroles de polietilenglicol, por ejemplo, fitoesteroles de polietilenglicol o esteroles de soja de polietilenglicol. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, desde 10 hasta 40 unidades de [CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O], por ejemplo, 25 o 30 unidades. Particularmente adecuado es el fitoesterol de polietilenglicol (30), que está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Nikkol BPS®-30, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd. Además, es adecuado el esteroles de soja de polietilenglicol (25), que está disponible comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial Generol® 122 E 25, por ejemplo, en Henkel (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 1, p. 680).

#### 13) Glicéridos de ácido caprílico-cáprico polioxiethylado, transesterificados

Estos incluyen los que están disponibles comercialmente con el nombre comercial Labrasol® en, por ejemplo, Gattefossé. El Labrasol® tiene un índice de acidez máx. de 1, un índice de saponificación de 90-110, y un índice de yodo máx. de 1 (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, página 880).

#### 14) Ésteres de ácidos grasos con azúcares

Estos incluyen los de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, por ejemplo, monolaurato de sacarosa, por ejemplo, Ryoto L-1695®, que está disponible comercialmente en, por ejemplo, Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokyo, Japón.

#### 50 15) PEG esterol éteres

Estos incluyen los que tienen, por ejemplo, de 5 a 35 unidades de [CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O], por ejemplo de 20 a 30 unidades, por ejemplo Solulan® C24, que está disponible comercialmente en, por ejemplo, Amerchol.

**16) Dioctilsulfosulfosuccinato sódico**

Este está disponible comercialmente con el nombre comercial Aerosol OT® en, por ejemplo, American Cyanamid Co. (Fiedler, *loc. cit.*, 1, p. 118), o di-[2-etilhexil]-succinato (Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, p. 487).

**17) Fosfolípidos**

- 5 Estos incluyen, en particular, lecitinas (Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, p. 910, 1184). Lecitinas adecuadas incluyen, en particular, lecitinas de semilla de soja.

**18) Sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos**

Estas incluyen las de, por ejemplo, ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, conocidas y disponibles comercialmente en, por ejemplo, Fluka.

**10 19) Sales de aminoácidos acilados**

Estas incluyen las de aminoácidos acilados C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, por ejemplo, lauroil sarcosinato sódico, que está disponible comercialmente en, por ejemplo, Fluka.

**20) Sales de amonio de cadenas alquílicas medianas o largas, por ejemplo, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>**

- 15 Estas incluyen las de aminoácidos acilados C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, por ejemplo, bromuro de cetil trimetil amonio, que está disponible comercialmente en, por ejemplo, en E. Merck AG.

El tensioactivo puede comprender de 5 a 90% en peso de la composición de la invención; preferiblemente de 10 a 85% en peso, más preferiblemente de 15 a 60% en peso.

- 20 Las composiciones de la presente invención pueden contener codisolventes para reducir la tensión de interfase, proporcionando por lo tanto una estabilidad termodinámica. Un codisolvente adecuado es el etanol. Aunque el uso de etanol en las composiciones no es esencial, se ha encontrado que es particularmente ventajoso para aumentar la solubilidad de un derivado de camptotecina. Esto es porque se mejoran las características de almacenamiento, en particular, se reduce el riesgo de precipitación del agente activo durante los procedimientos de encapsulación. De este modo, la estabilidad durante la vida útil puede prolongarse empleando etanol o algún otro de tales co-componentes como un ingrediente adicional de la composición. El etanol puede comprender de 0 a 60% en peso de la composición; preferiblemente de 5 a aproximadamente 30% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 20% en peso.

Ciertas realizaciones de las composiciones de la invención incluyen aditivos, por ejemplo antioxidantes, agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, conservantes, aromas, edulcorantes y otros componentes, tales como los descritos en Fiedler, H. P., *loc. cit.*

- 30 Conforme a la invención, estos antioxidantes son palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) y ácido cítrico. El antioxidante palmitato de ascorbilo es especialmente preferido.

- 35 Estos aditivos o ingredientes pueden comprender aproximadamente de 0,05 a 5% en peso del peso total de la composición. Los antioxidantes, agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes o conservantes, proporcionan típicamente hasta aproximadamente de 0,05 a 1% en peso, basado en el peso total de la composición. Los agentes edulcorantes o aromatizantes proporcionan típicamente hasta aproximadamente de 2,5 o 5% en peso, basado en el peso total de la composición.

- 40 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica dispersable espontáneamente como se ha definido anteriormente, procedimiento que comprende mezclar íntimamente el agente activo y un vehículo que comprende (1) un componente lipófilo, (2) un tensioactivo, (3) un componente hidrófilo, y opcionalmente (4) un codisolvente.

El vehículo puede prepararse de manera separada antes de mezclar íntimamente el agente activo con el vehículo. Alternativamente, los dos o más componentes del vehículo pueden mezclarse conjuntamente con el agente activo.

La composición farmacéutica dispersable espontáneamente es un preconcentrado en microemulsión como se ha definido en la presente memoria.

- 45 La composición farmacéutica dispersable espontáneamente, de manera preferible espontáneamente o de manera sustancial espontáneamente, forma una emulsión a/a (aceite en agua), por ejemplo una microemulsión, cuando se diluye con un medio acuoso tal como agua, hasta una dilución de 1:1 a 1:300, por ejemplo de 1:1 a 1:70, especialmente de 1:10 a 1:70, más especialmente, por ejemplo, de 1:10, o en los jugos gástricos de un paciente después de una aplicación por vía oral.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una microemulsión como se ha definido anteriormente, procedimiento que comprende:

5 (i) mezclar íntimamente el agente activo y un vehículo que comprende (1) un componente lipófilo, (2) un tensioactivo, (3) un componente hidrófilo, y opcionalmente (4) un codisolvente, para formar una composición farmacéutica dispersable espontáneamente; y

(ii) diluir la composición farmacéutica dispersable espontáneamente en un medio acuoso para formar la microemulsión.

10 Como se ha mencionado anteriormente, el agente activo puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente 20 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo desde aproximadamente 0,05% en peso. El agente activo está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% en peso de la composición, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5% en peso de la composición.

15 El componente lipófilo comprende preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 85% en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 85%; preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 60% en peso.

El componente hidrófilo puede comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 60% en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50%; preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso. Puede comprender una mezcla de dos o más componentes hidrófilos.

20 El tensioactivo puede comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 90% en peso de la composición de la invención; preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 85% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60% en peso.

25 El codisolvente pueden comprender de aproximadamente 0 a aproximadamente 90% en peso de la composición de la invención, preferiblemente de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 15 o 20% en peso.

30 La proporción relativa del (los) agente(s) activo(s), el (los) componente(s) lipófilo(s), el (los) tensioactivo(s), el (los) componente(s) hidrófilo(s) y el (los) codisolvente(s) (cuando está(n) presente(s)), cae preferiblemente en la región de "microemulsión" de una gráfica estándar de tres direcciones. Las composiciones tendrán por lo tanto una gran estabilidad por lo que son capaces, al añadirlas a un medio acuoso, de proporcionar microemulsiones, por ejemplo con un tamaño medio de partículas < 200 nm.

La composición de la invención puede combinarse con agua o un disolvente acuoso, para obtener una emulsión, por ejemplo una microemulsión. La emulsión o microemulsión puede administrarse por vía entérica, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en forma de una disolución bebible.

35 Una dosificación unitaria del preconcentrado en microemulsión se usa preferiblemente para rellenar vainas de cápsulas para administración por vía oral. Las vainas de cápsulas pueden ser vainas de cápsulas blandas o duras, por ejemplo hechas de gelatina. Cada dosificación unitaria contendrá adecuadamente de 0,1 a 100 mg de agente activo, por ejemplo de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg o 50 mg, preferiblemente entre 0,1 y 1 mg del agente activo. Tales formas de dosificación unitaria son adecuadas para administración de 1 a 5 veces diarias, dependiendo del propósito particular del tratamiento, la fase del tratamiento y similares. Sin embargo, si se desea, las composiciones pueden usarse en forma de disolución bebible, que puede incluir agua o cualquier otro sistema acuoso, por ejemplo, zumo de frutas, leche, y similares, para proporcionar, por ejemplo, sistemas coloidales, adecuados para beber, por ejemplo, con una dilución de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100.

45 Las composiciones de la invención, por ejemplo, las de los ejemplos de aquí en adelante, pueden mostrar buenas características de estabilidad, como se indica mediante ensayos de estabilidad habituales, por ejemplo, con una estabilidad durante la vida útil hasta uno, dos o tres años, e incluso más. Un grupo de composiciones de la invención pueden tener una gran estabilidad por lo que son capaces, al añadirlas sobre agua, de proporcionar microemulsiones acuosas con un tamaño medio de partículas < 200 nm (2.000 Å), por ejemplo <150 nm (1.500 Å), por ejemplo < 100 nm (1.000 Å).

50 Las composiciones de la invención muestran propiedades especialmente ventajosas cuando se administran por vía oral; por ejemplo, en términos de consistencia y alto nivel de biodisponibilidad obtenida en ensayos habituales de biodisponibilidad.

55 Parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, absorción del fármaco, y determinados por ejemplo como niveles en sangre, también se vuelven sorprendentemente más predecibles, y pueden eliminarse o reducirse problemas en la administración con una absorción irregular. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas son eficaces con



5 biotensioactivos o materiales activos de superficie, por ejemplo sales biliares, que están presentes en el tubo gastrointestinal. Esto es, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son completamente dispersables en sistemas acuosos que comprenden tales tensioactivos naturales, y de este modo capaces de proporcionar sistemas en emulsión o microemulsión y/o sistemas en partículas in situ que sean estables. La función de las composiciones farmacéuticas tras administración por vía oral permanece sustancialmente independiente y/o afectada por la presencia o ausencia relativa de sales biliares en cualquier tiempo particular o para cualquier individuo dado. Las composiciones de esta invención pueden reducir también la variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-paciente.

10 La utilidad de las composiciones de la invención puede observarse en ensayos clínicos habituales en, por ejemplo, indicaciones conocidas del agente activo en dosis que proporcionan niveles en sangre del agente activo terapéuticamente eficaces. Cualquier aumento de la biodisponibilidad de las composiciones de la invención puede observarse en ensayos en animales y en ensayos clínicos habituales.

15 La dosis del agente activo en las composiciones de la invención es del mismo orden, o hasta la mitad, que las que se usan en composiciones conocidas que contienen el agente activo. Las composiciones de la invención muestran actividad a concentraciones de aproximadamente 0, 1 mg a aproximadamente 40 mg/día de agente activo, preferiblemente de aproximadamente 0, 1 mg a aproximadamente 20 mg/día, por ejemplo, lo más preferiblemente de aproximadamente 0, 1 a aproximadamente 1 mg/día de agente activo.

20 Una dosis típica para el agente activo es desde 0,1 hasta 1 mg/día para tratar enfermedades proliferativas o enfermedades asociadas a, o desencadenadas por, angiogénesis persistente. Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Las composiciones de la invención son particularmente útiles para tratar un tumor que es un cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, que incluye cáncer de esófago, de estómago, de intestino delgado, intestino grueso y rectal, glioma, sarcoma, tales como los que implican huesos, cartílagos, tejidos blandos, músculos, sangre y vasos linfáticos, cáncer de ovarios, mieloma, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, cáncer de uréter, vejiga y de uretra, cáncer de próstata, cáncer de piel y melanoma. En particular, las composiciones de la invención son particularmente útiles para tratar (i) un tumor mamario; un tumor de pulmón, por ejemplo, carcinomas amicrocíticos de pulmón; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata; o (ii) una enfermedad proliferativa que es resistente al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es resistente al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos debido a una resistencia multifármaco. En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser además una enfermedad hiperproliferativa, tal como leucemia, linfoma, mieloma múltiple.

30 De este modo, en otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno tratable con un derivado de camptotecina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que necesita tal tratamiento.

35 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

**EJEMPLOS**

40 En los siguientes ejemplos, el agente farmacéuticamente activo es el compuesto A, descrito anteriormente como 7-t-butoxiiminometilcamptotecina. Las microemulsiones de la presente invención pueden administrarse en una disolución bebible, o pueden encapsularse en cápsulas blandas (de gelatina o sin ser de gelatina) y duras (de gelatina y sin ser de gelatina).

Ejemplo 1

**Cápsula cargada o disolución oral**

La formulación contiene:	
compuesto A	1 mg
Cremophor RH 40	447 mg
glicéridos de aceite de maíz	358 mg
1,2-propilenglicol	90 mg
Etanol	99 mg

La formulación contiene:	
palmitato de ascorbilo	5 mg

**Ejemplo 2**

**Cápsula cargada o disolución oral**

La formulación contiene:	
compuesto A	1 mg
Vitamina E TPGS	340 mg
monocaprilato de propilenglicol	161 mg
PEG400	343 mg
Etanol	150 mg
palmitato de ascorbilo	5 mg

**5 Ejemplo de Referencia 3**

**Cápsula cargada o disolución oral**

La formulación contiene:	
compuesto A	1 mg
Vitamina E TPGS	358 mg
citrato de trietilo	268 mg
PEG400	268 mg
Etanol	100 mg
palmitato de ascorbilo	5 mg

**Ejemplo de Referencia 4**

**Cápsula cargada o disolución oral**

La formulación contiene:	
compuesto A	1,5 mg
Vitamina E TPGS	360 mg
citrato de trietilo	270 mg

La formulación contiene:	
dimetilisorbida	270 mg
Etanol	100 mg

**Ejemplo 5**

**Cápsula cargada o disolución oral**

compuesto A	1 mg/g
Vitamina E TPGS	447 mg/g
Capmul MCM C8	179 mg/g
PEG400	268 mg/g
Etanol	99 mg/g
palmitato de ascorbilo	5 mg/g

**5 Ejemplo de Referencia 6**

**Cápsula cargada o disolución oral**

compuesto A	1 mg/g
Cremophor RH40	180 mg/g
citrato de trietilo	360 mg/g
acetato de etilo	360 mg/g
Etanol	100 mg/g

10 Las composiciones de los seis ejemplos se preparan mezclando los componentes de vehículo y el ingrediente activo se disuelve allí mientras se agita. Las mezclas de las formulaciones descritas en los ejemplos anteriores pueden cargarse en cápsulas de gelatina dura y sellarse usando la técnica de sellado Quali-Seal™.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente que comprende 7-t-butoxiiminometilcamptotecina, en la que la composición farmacéutica dispersable espontáneamente es un preconcentrado en microemulsión que comprende un vehículo que comprende un componente lipófilo seleccionado del grupo que consiste en monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, un aceite de maíz transesterificado con glicerol refinado, citrato de trietil-acetilo y aceite de ricino; un componente tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol-aceite de ricino hidrogenado y vitamina E TPGS; y un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, PEG400 y acetato de etilo.
- 10 **2.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 1, que comprende además un codisolvente que consiste en etanol.
- 3.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 2, que comprende además uno o más aditivos seleccionados del grupo de antioxidantes que consiste en palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno y ácido cítrico.
- 15 **4.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 3, en la que el antioxidante es palmitato de ascorbilo.
- 5.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a cualquier reivindicación precedente, en una forma que sea adecuada para administración por vía oral.
- 20 **6.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a cualquier reivindicación precedente, que comprende de 0,05 a 20% en peso de 7-t-butoxiiminometilcamptotecina, de 5 a 85% en peso de un componente lipófilo, de 5 to 90% en peso de un tensioactivo, de 0,00 a 20% de un codisolvente, y de 5 a 60% en peso de un componente hidrófilo, todos los pesos basados en la composición total.
- 7.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 6, que comprende además uno o más aditivos.
- 25 **8.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 7, en la que el uno o más aditivos se seleccionan de un antioxidante, agente antimicrobiano, inhibidor de enzimas, estabilizante, conservante, aroma y edulcorante.
- 9.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 15, en la que el antioxidante es palmitato de ascorbilo.
- 30 **10.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a cualquier reivindicación precedente, en forma de dosificación unitaria.
- 11.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 10, en forma encapsulada de gelatina blanda o dura.
- 12.** Una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 10, en forma de disolución oral.
- 35 **13.** Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica dispersable espontáneamente como se ha definido en la reivindicación 1, procedimiento que comprende mezclar íntimamente el agente activo y un vehículo que comprende (1) dicho componente lipófilo, (2) dicho tensioactivo, (3) dicho componente hidrófilo, y opcionalmente (4) un codisolvente.
- 40 **14.** El procedimiento para preparar una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 13, en el que el vehículo comprende además uno o más aditivos.
- 15.** El procedimiento para preparar una composición farmacéutica dispersable espontáneamente conforme a la reivindicación 14, en el que el uno o más aditivos se seleccionan de un antioxidante, agente antimicrobiano, inhibidor de enzimas, estabilizante, conservante, aroma y edulcorante.
- 45 **16.** El procedimiento para preparar una composición farmacéutica dispersable conforme a la reivindicación 15, en el que el antioxidante es palmitato de ascorbilo.