

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 135**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/14	(2007.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 38/13	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2011 PCT/EP2011/072463**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080176**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2011 E 11794739 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2651396**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden alisporivir**

30 Prioridad:

13.12.2010 US 422499 P
18.02.2011 WO PCT/IB2011/000319
25.03.2011 WO PCT/IB2011/000653

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (50.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH y
DEBIOPHARM S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

GONCALVES, ELISABETE;
RAPP, KARIN;
SUTTER, BERTRAND;
STOWASSER, FRANK;
TRUPP, BJOERN;
CHABAUT, SEBASTIAN y
THORENS, JULIEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 643 135 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 alisporivir

5 La presente invención se refiere a composiciones basadas en lípido, específicamente a composiciones basadas en lípido/ tensioactivo para la administración oral de ciclosporinas no inmunosupresoras que se enlazan a la ciclofilina, en particular, a composiciones que tiene alisporivir como un agente activo.

10 El documento PCT/EP 2004/009804, el documento WO 2005/021028, o el documento WO 2006/071619, divulgan ciclosporinas no inmunosupresoras que se enlazan a la ciclofilina y que también se ha encontrado que tienen un efecto inhibidor sobre el virus de hepatitis C (HCV). El alisporivir (Debio-025) es un inhibidor de ciclofilina (Cyp), y su modo de acción como un agente anti-HCV es por medio de la inhibición de las proteínas huésped, en particular de la ciclofilina A, que están directamente involucradas en la réplica del virus de hepatitis C (HCV).

Los documentos WO00/01715, WO2006/038088 y Flisiak et al., Hepatology, Williams and Wilkins, Baltimore, MD, EE.UU., vol. 47, No. 3, 1 de marzo de 2008, páginas 817 - 826, todos divulgan composiciones farmacéuticas para administración oral que comprenden alisporivir.

15 Las ciclosporinas son escasamente solubles en agua y, por consiguiente, son difíciles de formular en formulaciones comercialmente aceptables. Los preconcentrados en microemulsión, como formulaciones basadas en lípido/tensioactivo que consisten en una fase hidrofílica, una fase lipofílica, y fármacos pobremente solubles en agua, tales como ciclosporina A, se han descrito, por ejemplo, en la Solicitud de Patente del Reino Unido Número 2 222 770 A (equivalente a la Patente Alemana Número DE-A-39 30 928) o GB 2 257 359 A.

20 La provisión de formas de dosificación que pueden contener ciclosporinas en una concentración suficientemente alta para permitir el uso conveniente, y para lograr una exposición apropiada en los seres humanos, representa una dificultad adicional en la formulación de las ciclosporinas. Más aún, usualmente son deseables las formulaciones supersaturadas, debido a sus estabilidades impredecibles.

25 **Resumen de la invención**

De una manera sorprendente, se ve que, dependiendo de la formulación, se requiere que el contenido de agua varíe del 2 % al 15 % en peso de la composición, con el objeto de desarrollar formulaciones de alisporivir no supersaturadas, termodinámicamente estables, con una alta carga de fármaco de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 20 % en peso de la composición.

30 De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado un preconcentrado particularmente estable. De una manera específica, se obtienen composiciones farmacéuticas basadas en lípido/ tensioactivo, con fármacos pobremente solubles en agua, tales como alisporivir, que tienen una alta carga de fármaco de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, utilizando un contenido de agua de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición. En contraste con la enseñanza de la técnica, estas composiciones se pueden preparar, en la práctica, comprendiendo agua como un componente esencial.

La presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica la cual comprende alisporivir, un componente lipofílico, un tensioactivo, un componente hidrofílico, y agua como se define en las reivindicaciones.

40 El alisporivir puede estar en una forma amorfa o cristalina, y puede incluir cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.

Las cápsulas de la presente invención son de preferencia para su administración oral, pero pueden ser adecuadas para su administración bucal, rectal o vaginal.

45 En un aspecto adicional de la presente invención, se divulga una cápsula que comprende un preconcentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensioactivo, comprende alisporivir, un componente lipofílico, un tensioactivo, un componente hidrofílico, y agua.

50 La composición farmacéutica en la forma de un preconcentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensioactivo, contiene el agente activo, como se define en la presente, y es capaz de producir estructuras coloidales cuando se diluye con un medio acuoso, por ejemplo, agua, o jugos gástricos. Las estructuras coloidales son de preferencia gotitas de líquido en donde las gotitas de líquido están en el intervalo de tamaños de emulsión o en el intervalo de tamaños de microemulsión.

En otro aspecto, la presente invención proporciona cápsulas para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, en donde la composición farmacéutica está en la forma de un preconcentrado, tal como formulación basada en lípido/tensioactivo. En un aspecto adicional, la

presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una emulsión o una microemulsión, la cual comprende alisporivir como el agente activo, un componente lipofílico, un tensioactivo, un componente hidrofílico, y agua.

- 5 Las estructuras coloidales de la microemulsión o emulsión se forman de una manera espontánea o sustancialmente espontánea cuando los componentes de la composición de la invención se ponen en contacto con un medio acuoso, por ejemplo, mediante la simple agitación manual durante un corto período de tiempo, por ejemplo, durante 10 segundos. Las composiciones de la invención son cinéticamente estables, por ejemplo, durante al menos 15 minutos o hasta 4 horas, o incluso hasta 24 horas o más.

Breve descripción de las Figuras

- 10 Las Figuras 1, 2 y 3 son gráficas que ilustran el impacto del agua en la solubilidad en equilibrio de diferentes formulaciones que comprenden alisporivir de acuerdo con los Ejemplos.

La Figura 4 muestra el impacto del agua, etanol, y glicerol, y sus interacciones en la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol DEB025 en la formulación de acuerdo con el Ejemplo A1.

Descripción detallada de la invención

- 15 El componente lipofílico comprende una o más sustancias lipofílicas. El componente hidrofílico comprende una o más sustancias hidrofílicas. El tensioactivo comprende uno o más tensioactivos.

- 20 Las cápsulas para administración oral de la invención comprenden composiciones que pueden incluir una variedad de aditivos, incluyendo antioxidantes, agentes anti-microbianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, conservantes, saborizantes, edulcorantes, y componentes adicionales, tales como aquéllos descritos en Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, 5ª edición revisada y expandida (2002). Estos aditivos se disolverán convenientemente en el medio portador.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende:

- 25 i) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición,
 ii) agua en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición
 iii) un componente lipofílico,
 iv) un tensioactivo, y
 30 v) un componente hidrofílico que comprende etanol,

- El componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en mono-ésteres de ácidos grasos de 6 a 14 átomos de carbono de glicerilo, mezclas de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono, di-ésteres de ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono de glicerilo, triglicéridos de ácidos grasos de cadena mediana, mono-ésteres de ácidos grasos de 16 a 18 átomos de carbono de glicerilo, mono-, di-, tri-glicéridos mixtos, mono-glicéridos acetilados (C18), mono-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, di-ésteres de propilenglicol, mono-acetato de propilenglicol y di-acetato de propilenglicol, aceites vegetales etoxilados transesterificados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, compuestos esterificados de ácidos grasos y alcoholes primarios, triacetato de glicerol o (1,2,3)-triacetina, citrato de acetil-trietilo, citrato de tributilo o citrato de acetil-tributilo, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, éter de PEG-alcohol graso, alcoholes grasos y ácidos grasos, tocoferol y sus derivados (por ejemplo, acetato), aceites farmacéuticamente aceptables, poliol-éteres o -ésteres de alquileno, hidrocarburos, ésteres de etilen-glicol, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, y éteres de poli-alquilenglicol

- El tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en los productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, copolímeros y copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno o poloxámeros, mono-ésteres de polioxietileno de ácidos grasos saturados de 10 a 22 átomos de carbono, alquil-éteres de polioxi-etileno, alquil-sulfatos y -sulfonatos de sodio, y alquil-aril-sulfonatos de sodio, ésteres de tocoferilo-polietilenglicol-ácido succínico solubles en agua (TPGS), ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, poliol-éteres o -ésteres de alquileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerilo, esteroides y sus derivados, glicéridos de ácido caprílico-cáprico polioxietilados trans-esterificados, ésteres de ácidos grasos de azúcar, éteres de PEG-esterol, sulfosuccinato de dioctil-sodio, fosfolípidos, sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos, sales de aminoácidos acilados, alquilo de cadena mediana o larga, por ejemplo, de 6 a 18 átomos de carbono, sales de amonio.

- 5 El componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo, N-alquil-pirrolidona, alcohol bencílico, citrato de trietilo, polietilenglicoles, etanol, transcutool ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2-OH]$), glicofurol (también conocido como polietilenglicol-éter de alcohol tetrahidro-furfurílico), 1,2-propilenglicol, dimetil-isosorbide (Arlasolve), trietilenglicol, acetato de etilo, glicerol, sorbitol y lactato de etilo.
- 10 El componente hidrofílico también puede ser, pero no tiene que ser, un solvente para la sustancia de fármaco. Los componentes hidrofílicos de una naturaleza anfifílica, pueden funcionar como co-tensioactivos, aunque usualmente no se consideran como tensioactivos, debido a su capacidad para reducir adicionalmente la tensión superficial por debajo del nivel alcanzado con los tensioactivos. Típicamente, los componentes hidrofílicos que son también co-tensioactivos para el alisporivir incluyen, por ejemplo, etanol, glicerol o sorbitol, de preferencia etanol o glicerol.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica como se define anteriormente, y en donde el agua está en una cantidad de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición.
- 20 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, y el agua está en una cantidad de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición.
- 25 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, agua en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 %, de preferencia de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición, y un componente hidrofílico en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 %, de preferencia los componentes hidrofílicos adecuados incluyen, por ejemplo, etanol y/o polietilenglicol.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende:
- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición,
 - 30 2) un componente lipofílico,
 - 3) un tensioactivo,
 - 4) un polietilenglicol, y
 - 5) agua en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral de acuerdo con cualquiera de los aspectos precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende un componente hidrofílico que comprende además uno de los componentes seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol, trietilcitrato, dietilenglicol monoetil éter y propilenglicol, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol y propilenglicol. Las composiciones de la presente invención incluyen un componente o una fase hidrofílica.
- 40 Los compuestos o componentes hidrofílicos adecuados incluyen:
- 1) Ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo
- 45 El éster de ácido graso puede incluir mono- y/o di- y/o tri-ésteres de ácidos grasos. Opcionalmente incluye ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tienen una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 5 a 10 unidades de $[CH_2-CH_2-O]$, por ejemplo, 7 unidades. Un éster de ácido graso particularmente adecuado es el gliceril-monococoato de polietilenglicol (7), el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Cetiol® HE, por ejemplo, en Henkel KGaA. Cetiol® HE tiene un D. (20°) de 1.05, un valor de ácido de menos de 5, un valor de saponificación de aproximadamente 95, un valor de hidroxilo de aproximadamente 180, y un valor de yodo de menos de 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 410) o Lipestrol E-810.
- 50 2) N-alquil-pirrolidona
- Es particularmente adecuada, por ejemplo, la N-metil-2-pirrolidona, por ejemplo, como está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Pharnasolve^{MR}, en, por ejemplo, International Specialty Products (ISP). La N-metil-pirrolidona exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 99,1, D.²⁵

1,027-1,028, pureza (como porcentaje de área mediante GC) (incluyendo los isómeros de metilo) 99.85 % mínimo (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1303, información del fabricante).

3) Alcohol bencílico

5 Éste está comercialmente disponible en, por ejemplo, Merck, o se puede obtener mediante destilación de cloruro de bencilo con carbonato de potasio o de sodio. El alcohol bencílico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 108,14, D. 1,043-1,049, n_D 1,538-1,541. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 301; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición, *loc. cit.*, página 41).

4) Citrato de trietilo

10 Se puede obtener mediante la esterificación de ácido cítrico y etanol. El citrato de trietilo está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Citroflex® 2, o en un grado farmacéutico bajo el nombre TEC-PG/N, en, por ejemplo, Morflex Inc. Es particularmente adecuado el citrato de trietilo, el cual tiene un peso molecular de 276,3, una gravedad específica de 1,135-1,139, un índice de refracción de 1,439-1,441, una viscosidad (25°) de 35,2 mPa s, ensayo (base anhidra) 99.0-100.5 %, agua máximo del 0.25 % (Fiedler, H. P., *loc. cit.*, Volumen 1, página 446; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", *loc. cit.*, página 573).

15 5) Polietilenglicoles, por ejemplo, Polietilenglicol 400 (PEG400), polietilenglicol 300 (PEG300).

6) Etanol

Otros compuestos hidrofílicos adecuados incluyen transcitol ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$), glicofurol (también conocido como polietilenglicol-éter de alcohol tetrahidro-furfurílico), 1,2-propilenglicol, dimetil-isosorbide (Arlasolve), trietilenglicol, acetato de etilo, y lactato de etilo.

20 El componente hidrofílico puede comprender del 5 al 60 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo, del 10 al 50 %; de preferencia del 10 al 40 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30 % en peso, y de una manera muy preferible, aproximadamente el 20 % en peso.

25 El componente hidrofílico puede comprender un componente o una mezcla de dos o más componentes hidrofílicos. La proporción del componente hidrofílico principal al co-componente hidrofílico es típicamente de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 2:1.

Las composiciones de la invención incluyen un componente o una fase lipofílica. El componente lipofílico de preferencia se caracteriza por un bajo valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de menos de 10, por ejemplo, hasta 8.

Los componentes lipofílicos adecuados incluyen:

30 1) Mono-ésteres de ácidos grasos de 6 a 14 átomos de carbono de glicerilo

35 Éstos se pueden obtener mediante la esterificación de glicerol con aceite vegetal, seguida por destilación molecular. Los monoglicéridos adecuados para utilizarse en las composiciones de la invención incluyen tanto los monoglicéridos simétricos (es decir, β -monoglicéridos), así como los monoglicéridos asimétricos (α -monoglicéridos). También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso está compuesto primordialmente de un solo ácido graso), así como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso está compuesto de diferentes ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tienen una longitud de cadena de, por ejemplo, 8 a 14 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los monoglicéridos de ácido caprílico o láurico, los cuales están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Imwitor® 308 o Imwitor® 312, respectivamente, en, por ejemplo, Sasol. Por ejemplo, Imwitor® 308 comprende al menos el 80 % de monoglicéridos y exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: glicerol libre máximo del 6 %, valor de ácido máximo de 3, valor de saponificación de 245-265, valor de yodo máximo de 1, un contenido de agua máximo del 1 %. Típicamente comprende el 1 % de glicerol libre, el 90 % de monoglicéridos, el 7 % de diglicéridos, el 1 % de triglicéridos (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 906). Un ejemplo adicional es Capmul MCM C8 de Abitec Corporation.

40

45

2) Mezclas de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono

50 Éstas pueden incluir tanto mono- y di-glicéridos simétricos (es decir, β -monoglicéridos y α, α^1 -diglicéridos), así como mono- y di-glicéridos asimétricos (es decir, α -monoglicéridos y α, β -diglicéridos), y derivados acetilados de los mismos. También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso está compuesto primordialmente de un solo ácido graso), así como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso está compuesto de diferentes ácidos grasos), y cualesquiera derivados de los mismos con ácido láctico o cítrico. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tienen una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los mono- y di-glicéridos de ácido caprílico y cáprico mixtos como están

comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial Imwitor® 742 o Imwitor 928, en, por ejemplo, Sasol. Por ejemplo, Imwitor® 742 comprende al menos el 45 % de monoglicéridos y exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: glicerol libre máximo del 2 %, valor de ácido máximo de 2, valor de saponificación de 250-280, valor de yodo máximo de 1, agua máximo del 2 % (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 906). Otras mezclas adecuadas comprenden mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico en glicerol como se conocen y están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial Capmul® MCM en, por ejemplo, Abitec Corporation. Capmul® MCM exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido de 2.5 máximo, alfa-Mono (como el oleato) 80 % mínimo, glicerol libre del 2.5 % máximo, valor de yodo de 1 máximo, distribución de longitud de cadena: ácido caproico (C6) 3 % máximo, ácido caprílico (C8) 75 % mínimo, ácido cáprico (C10) 10 % mínimo, ácido láurico (C12) 1.5 % máximo, humedad (mediante Karl Fisher) 0.5 % máximo (información del fabricante). Los ejemplos adecuados de mono-/di-glicéridos con derivación adicional con ácido láctico o cítrico son aquéllos que se comercian bajo los nombres de marca de Imwitor 375, 377 o 380 por Sasol. Adicionalmente, el constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tienen una longitud de cadena de, por ejemplo, 16 a 18 átomos de carbono. Un ejemplo adecuado es Tegin® u (oleato de glicerilo) que exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: contenido de monoglicérido del 55 al 65 %, valor de peróxido máximo de 10, un contenido de agua máximo del 1 %, valor de ácido máximo de 2, valor de yodo de 70-76, valor de saponificación de 158-175, glicerol libre máximo del 2 %, (información del fabricante).

3) Di-ésteres de ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono de glicerilo

Éstos pueden incluir los diglicéridos simétricos (es decir, α,α' -diglicéridos) y asimétricos (es decir, α,β -diglicéridos) y los derivados acetilados de los mismos. También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso se compone primordialmente de un solo ácido graso) como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso se compone de diferentes ácidos grasos), y cualesquiera derivados acetilados de los mismos. El constituyente de ácido graso puede incluir los ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 6 a 16 átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 8 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los diglicéridos caprílicos, que están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial Sunfat® GDC-S, por ejemplo de Taiyo Kagaku Co., Ltd. Sunfat® GDC-S tiene un valor de ácido de aproximadamente 0.3, un contenido de diglicérido de aproximadamente el 78.8 %, y un contenido de monoéster de aproximadamente 8.9.

4) Triglicéridos de ácidos grasos de cadena mediana

Éstos pueden incluir los triglicéridos de ácidos grasos saturados que tienen de 6 a 12, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos de cadena mediana adecuados son aquéllos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®810, Miglyol®812, Miglyol®818, Mazol®, Sefsol®860, Sefsol®870; siendo el más preferido Miglyol®812. El Miglyol®812 es un aceite de coco fraccionado que comprende triglicéridos de ácido caprílico-cáprico, y que tiene un peso molecular de aproximadamente 520 Dáltones. Composición de ácido graso = C₆ máximo aproximadamente el 3 %, C₈ de aproximadamente el 50 al 65 %, C₁₀ de aproximadamente el 30 al 45 %, C₁₂ máximo de aproximadamente el 5 %; valor de ácido de aproximadamente 0.1; valor de saponificación de aproximadamente 330 a 345; valor de yodo máximo de 1. Mygliol® 812 está disponible en Condea. Neobee®M 5 F es un triglicérido de ácido caprílico-cáprico fraccionado disponible a partir del aceite de coco; valor de ácido máximo de 0.2; valor de saponificación de aproximadamente 335 a 360; valor de yodo máximo de 0.5; contenido de agua máximo del 0.15 %; D₂₀ de 0.930-0.960, n_D²⁰ de 1.448-1.451 (información del fabricante). Neobee® M 5 F está disponible en Stepan Europe. Un ejemplo adicional es Miglyol 829 que contiene adicionalmente ésteres con ácido succínico.

5) Mono-ésteres de ácidos grasos de 16 a 18 átomos de carbono de glicerilo

Éstos se pueden obtener mediante la esterificación de glicerol con aceite vegetal, seguida por destilación molecular. Los monoglicéridos adecuados para utilizarse en las composiciones de la invención incluyen los monoglicéridos tanto simétricos (es decir, β -monoglicéridos) como asimétricos (α -monoglicéridos). También incluyen los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso se compone primordialmente de un solo ácido graso), como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso se compone de diferentes ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena, por ejemplo, de 16 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen GMOrphic por Eastman, monoglicérido destilado Rylo MG20 por Danisco Ingredients, o Monomuls 90-O18 por Henkel. Por ejemplo, el GMOrphic®-80 (mono-oleato de glicerilo) exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: contenido de monoglicérido mínimo del 94 %; contenido de C18:1 mínimo del 75 %; valor de peróxido máximo de 2.5; C18:2 + C18:3 máximo del 15 %; C16:0 + C18:0 + C20:0 máximo del 10 %; contenido de agua máximo del 2 %; valor de ácido máximo de 3; valor de yodo de 65 a 75; valor de saponificación de 155 a 165; glicerina libre máximo del 1 %; número de hidroxilo de 300 a 330 (información del fabricante).

6) Mono-, di-, tri-glicéridos mixtos

Éstos pueden incluir los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos que están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Maisine® en Gattefossé. Éstos son productos de transesterificación del aceite de maíz y glicerol. Estos productos están comprendidos predominantemente de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácido linoleico y oleico, junto con cantidades menores de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácido palmítico y esteárico (estando el aceite de maíz comprendido por sí mismo de aproximadamente el 56 % en peso de ácido linoleico, el 30 % de ácido oleico, aproximadamente el 10 % de constituyentes de ácido palmítico, y aproximadamente el 3 % de constituyentes de ácido esteárico). Las características físicas son: glicerol libre máximo del 10 %; monoglicéridos de aproximadamente el 40 %; diglicéridos de aproximadamente el 40 %; triglicéridos de aproximadamente el 10 %; contenido de ácido oleico libre de aproximadamente el 1 %. Otras características físicas son: valor de ácido máximo de 2, valor de yodo de 85 a 105; valor de saponificación de 150a 175; contenido de ácido mineral = 0. El contenido de ácido graso para el Maisine® es típicamente: ácido palmítico de aproximadamente el 11 %; ácido esteárico de aproximadamente el 2.5 %; ácido oleico de aproximadamente el 29 %; ácido linoleico de aproximadamente el 56 %; otros aproximadamente el 1.5 % (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1079; información del fabricante).

Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de preferencia comprenden mezclas de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono o de 12 a 20 átomos de carbono, en especial mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos mixtos de 16 a 18 átomos de carbono. El componente de ácido graso de los mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos puede comprender residuos de ácidos grasos tanto saturados como insaturados. Sin embargo, de preferencia están predominantemente comprendidos de residuos de ácidos grasos insaturados; en particular, residuos de ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono. Adecuadamente, los mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos comprenden al menos el 60 %, de preferencia al menos el 75 %, más preferiblemente al menos el 85 % en peso de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono (por ejemplo, ácido linoléico, ácido linoleico, y ácido oleico). De una manera adecuada, los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden menos del 20 %, por ejemplo aproximadamente el 15 % o el 10 % en peso o menos de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados (por ejemplo, ácido palmítico y esteárico). Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de preferencia están comprendidos predominantemente de mono- y di-glicéridos; por ejemplo, los mono- y di-glicéridos comprenden al menos el 50 %, más preferiblemente al menos el 70 %, basándose en el peso total de la fase o componente lipofílico. De una manera muy preferible, los mono- y di-glicéridos comprenden al menos el 75 % (por ejemplo, aproximadamente el 80 % o el 85 %) en peso del componente lipofílico. De preferencia, los mono-glicéridos comprenden de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 50 %, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, están presentes de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40 % (por ejemplo, del 35 al 40 %) de monoglicéridos. Preferiblemente, los di-glicéridos comprenden de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 %, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, están presentes de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 55 % (por ejemplo, del 48 al 50 %) de di-glicéridos. Los tri-glicéridos comprenden adecuadamente al menos el 5 %, pero menos de aproximadamente el 25 %, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, están presentes de aproximadamente el 7.5 a aproximadamente el 15 % (por ejemplo, de aproximadamente el 9 al 12 %) de tri-glicéridos. Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos se pueden preparar mediante la mezcla de los mono-, di-, o tri-glicéridos individuales en una proporción relativa apropiada. Sin embargo, de una manera conveniente, comprenden los productos de la transesterificación de los aceites vegetales, por ejemplo aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de durazno, aceite de palmera, o de preferencia aceite de maíz, aceite de girasol, o aceite de azafrán, y muy preferiblemente aceite de maíz, con glicerol. Estos productos de transesterificación se obtienen en general como se describe en la Patente Británica Número GB 2,257,359 o en la Publicación Internacional Número WO 94/09211. De preferencia, algo del glicerol se remueve primero para dar un "lote sustancialmente libre de glicerol", cuando se vayan a hacer las cápsulas de gelatina blanda. Los productos de transesterificación purificados de aceite de maíz y glicerol proporcionan mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos particularmente adecuados, referidos posteriormente en la presente como "aceite refinado", y como se producen de acuerdo con los procedimientos descritos en la memoria descriptiva de patente del Reino Unido Número GB 2,257,359, o en la Publicación Internacional Número WO 94/09211.

7) Mono-glicéridos acetilados (C18)

Éstos pueden incluir, por ejemplo, Myvacet 9-45.

8) Mono-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

El constituyente de ácido graso puede incluir tanto ácidos grasos saturados como insaturados, con una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 12 átomos de carbono. Son particularmente adecuados el mono-éster de propilenglicol del ácido caprílico y láurico, como está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo 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, el Lauroglycol®90 exhibe los siguientes

datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 8, valor de saponificación de 200 a 220, valor de yodo máximo de 5, contenido de propilenglicol libre máximo del 5 %; contenido de mono-éster mínimo del 90 % (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1025, información del fabricante); Sefsol® 218 exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 5, valor de hidroxilo de 220 a 280.

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

Éstos pueden incluir Lauroglycol FCC y Capryol PGMC.

10) Di-ésteres de propilenglicol

Los di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como el di-caprilato de propilenglicol (que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Miglyol® 840 en, por ejemplo, Sasol; H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1130), o Captex 200 de Abitec Corporation.

11) Mono-acetato de propilenglicol y di-acetato de propilenglicol

12) Aceites vegetales etoxilados transesterificados

15 Éstos pueden incluir los aceites vegetales etoxilados transesterificados, tales como aquéllos obtenidos mediante la reacción de diferentes aceites vegetales naturales (por ejemplo, aceite de mazorca, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semilla de palmera, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de semilla de soya, aceite de girasol, aceite de azafrán, y aceite de palmera, o mezclas de los mismos) con polietilenglicoles con un peso molecular promedio de 200 a 800, en la presencia de un catalizador apropiado. Estos procedimientos se describen en la memoria descriptiva de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,288,824. Se prefiere en particular el aceite de maíz etoxilado transesterificado.

20 Los aceites vegetales etoxilados transesterificados son conocidos y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrafil® (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 994). Los ejemplos son Labrafil® M 2125 CS (obtenido del aceite de maíz, y que tiene un valor de ácido menor de aproximadamente 2, un valor de saponificación de 155 a 175, un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de 3 a 4, y un valor de yodo de 90 a 110), y Labrafil® M 1944 CS (obtenido del aceite de semilla de palmera, y que tiene un valor de ácido de aproximadamente 2, un valor de saponificación de 145 a 175, y un valor de yodo de 60 a 90). También se puede utilizar Labrafil® M 2130 CS (que es un producto de la transesterificación de un glicérido de 12 a 18 átomos de carbono y polietilenglicol, y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 35°C a 40°C, un valor de ácido menor de aproximadamente 2, un valor de saponificación de 185 a 200, y un valor de yodo menor de aproximadamente 3). El aceite vegetal etoxilado transesterificado preferido es Labrafil® M 2125 CS, el cual se puede obtener, por ejemplo, en Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Francia.

13) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán

35 Éstos ésteres pueden incluir, por ejemplo, los mono-ésteres de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono de sorbitán, o los tri-ésteres de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono de sorbitán, que están comercialmente disponibles bajo la marca comercial registrada Span® en, por ejemplo, Uniqema. Un producto especialmente preferido de esta clase es, por ejemplo, Span® 20 (monolaurato de sorbitán) o Span® 80 (mono-oleato de sorbitán) (Fiedler, *loc. cit.* 2, página 1571; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 511).

14) Compuestos esterificados de ácidos grasos y alcoholes primarios

40 Éstos pueden incluir los compuestos esterificados de ácidos grasos que tienen de 8 a 20 átomos de carbono, y alcoholes primarios que tienen 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, y también miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

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

45 Éste se puede obtener mediante la esterificación de glicerina con anhídrido acético. El triacetato de glicerol está comercialmente disponible, por ejemplo, como Priacetin® 1580 en Unichema International, o como Eastman^{MR} Triacetin en Eastman, o en Courtaulds Chemicals Ltd.. El triacetato de glicerol exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 218.03; D₂₀³ de 1.159-1.163, n_D²⁰ de 1.430-1.434; contenido de agua máximo del 0.2 %, viscosidad (a 25°C) de 17.4 mPa s; valor de ácido máximo de 0.1; valor de saponificación de aproximadamente 766 a 774; contenido de triacetina mínimo del 97 % (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1720; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 534, información del fabricante).

16) Citrato de acetil-trietilo

Éste se puede obtener mediante la esterificación de ácido cítrico y etanol, seguida por la acetilación con

anhídrido acético, respectivamente. El citrato de acetil-trietilo está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Citroflex® A-2, en, por ejemplo, Morflex Inc.

17) Citrato de tributilo o citrato de acetil-tributilo

18) Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol

5 Éstos 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, por ejemplo, de 8 a 18 átomos de carbono. Es particularmente adecuado, por ejemplo, el Plurol Oleique CC497 de Gattefossé, que tiene un valor de saponificación de 133 a 155, y un valor de saponificación de 196 a 244. Otros ésteres de ácidos grasos de poliglicerol adecuados incluyen mono-oleato de di-glicerilo (DGMO), y Hexaglyn-5-O, como se conoce y está comercialmente disponible, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd.

19) Éter de alcohol graso de polietilenglicol (PEG)

Éste puede incluir el lauril-éter de polioxietileno (4) Brij 30^{MR}.

20) Alcoholes grasos y ácidos grasos

15 Los ácidos grasos se pueden obtener mediante la hidrólisis de diferentes grasas o aceites animales y vegetales, tales como aceite de oliva, seguida por 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, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono. 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 comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada HD-Eutanol® V en, por ejemplo, Henkel KGaA. El alcohol oleílico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 0.1; valor de hidroxilo de aproximadamente 210; valor de yodo de aproximadamente 95; valor de saponificación máximo de 1; D.²⁰ de aproximadamente 0.849; n_D²⁰ de 1.462; peso molecular de 268; viscosidad (a 20°C) de aproximadamente 35 mPa s (información del fabricante). El ácido oleico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 282.47; D.²⁰ de 0.895; n_D²⁰ de 1.45823; valor de ácido de 195 a 202; valor de yodo de 85 a 95; viscosidad (a 25°C) de 26 mPa s (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1236); "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Segunda Edición, Editores A. Wade y P. J. Weller (1994), Publicación conjunta de American Pharmaceutical Assoc., Lavandoton, EUA y The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra, página 325).

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

30 Éstos pueden incluir Coviox T-70, Copherol 1250, Copherol F-1300, Covitol 1360 y Covitol 1100.

22) Aceites farmacéuticamente aceptables

De una manera alternativa, el componente lipofílico comprende, por ejemplo, un aceite farmacéuticamente aceptable, de preferencia con un componente insaturado, tal como un aceite vegetal.

23) Poliol-éteres o -ésteres de alquileno

35 Éstos pueden incluir los trioles de alquileno de 3 a 5 átomos de carbono, en particular los éteres o ésteres de glicerol. Los triol-éteres o ésteres de alquileno de 3 a 5 átomos de carbono incluyen los éteres o ésteres mixtos, es decir, los componentes que incluyen otros ingredientes de éter o éster, por ejemplo los productos de la transesterificación de los triol-ésteres de alquileno de 3 a 5 átomos de carbono con otros mono-, di-, o poli-oles. Los poliol-éteres o -ésteres de alquileno particularmente adecuados son los ésteres de ácidos grasos de alquileno de 3 a 5 átomos de carbono-triol/poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol mixtos, en especial los ésteres de ácidos grasos de glicerol/polietilenglicol o polipropilenglicol mixtos.

40 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileno especialmente adecuados incluyen los productos que se pueden obtener mediante la transesterificación de los glicéridos, por ejemplo triglicéridos, con poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicoles, por ejemplo poli-etilenglicoles, y opcionalmente, glicerol. Estos productos de transesterificación se obtienen en general mediante la alcoholisis de glicéridos, por ejemplo triglicéridos, en la presencia de un poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, por ejemplo polietilenglicol, y opcionalmente glicerol (es decir, para efectuar la transesterificación a partir del glicérido hasta el componente de polialquilenglicol/glicerol, es decir, por medio de polialquilen-glicólisis/glicerólisis).

45 En general, esta reacción se efectúa mediante la reacción de los componentes indicados (glicérido, polialquilenglicol, y opcionalmente glicerol), a temperatura elevada, bajo una atmósfera inerte, con agitación continua.

50 Los glicéridos preferidos son los triglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, los triglicéridos de (ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono), incluyendo los aceites naturales e hidrogenados, en particular los aceites

- 5 vegetales. Los aceites vegetales incluyen, por ejemplo, aceites de oliva, de almendra, de cacahuate, de coco, de palmera, de semilla de soya, y de germen de trigo, y en particular, los aceites naturales o hidrogenados ricos en residuos de éster de (ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono). Los materiales de polialquilenglicol preferidos son los polietilenglicoles, en particular los polietilenglicoles que tienen un peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 4,000, por ejemplo de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 2,000.
- 10 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo adecuados incluyen mezclas de triol-ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo los mono-, di-, y tri-ésteres en una cantidad relativa variable, y mono- y di-ésteres de poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, junto con cantidades menores del alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol libre y el poli-(alquileo de 2 a 5 átomos de carbono)-glicol libre. Como se estipula anteriormente en la presente, la fracción de alquilen-triol preferida es glicerilo; las fracciones de polialquilenglicol preferidas incluyen polietilenglicol, en particular con un peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 4,000; y las fracciones de ácidos grasos preferidas serán los residuos de ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono, en particular los residuos de ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono saturados.
- 15 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados incluyen los productos de la transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un polietilenglicol, y opcionalmente glicerol; o las composiciones que comprenden o que consisten en mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de glicerilo y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de polietilenglicol (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades menores de glicerol libre y de polietilenglicol libre).
- 20 Los aceites vegetales, los polietilenglicoles o las fracciones de polietilenglicol, y las fracciones de ácidos grasos preferidas, en relación con las definiciones anteriores, son como se estipulan anteriormente en la presente.
- 25 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados, como se describen anteriormente para utilizarse en la presente invención, incluyen aquéllos comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Gelucire® de, por ejemplo, Gattefossé, en particular los productos:
- a) Gelucire® 33/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 33°C a 37°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 230 a 255;
- 30 b) Gelucire® 39/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 37.5°C a 41.5°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 225 a 245;
- c) Gelucire® 43/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 42°C a 46°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 220 a 240.
- 35 Los productos (a) a (c) anteriores, tienen todos un valor de ácido máximo de 3. Las composiciones de la invención pueden incluir mezclas de estos éteres o ésteres.
- 24) Hidrocarburos
- Éstos pueden incluir, por ejemplo, escualeno, disponible, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd.
- 25) Ésteres de etilenglicol
- Éstos pueden incluir Monthyle® (monoestearato de etilenglicol), disponible en, por ejemplo, Gattefossé.
- 40 26) Ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol y éteres de polialquilenglicol
- Éstos pueden incluir, por ejemplo, dioleato, diestearato, monolaurato, poliglicol-éter, y monoestearato de pentaeritritilo, así como los ésteres de ácidos grasos de pentaeritritilo (Fiedler, *loc. cit.*, 2, páginas 1288-1290, incorporado a la presente como referencia).
- 45 Algunos de los componentes lipofílicos, por ejemplo (1-3, 5-6, 8-9, 12-13, 19) exhiben un comportamiento tipo tensioactivo, y también se pueden denominar como co-tensioactivos.
- El componente lipofílico de preferencia comprende del 5 al 85 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo del 10 al 85 %; de preferencia del 15 al 60 % en peso, y muy preferiblemente de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 40 % en peso.
- 50 Las composiciones de la presente invención de preferencia contienen uno o más tensioactivos, para reducir la tensión interfacial, proporcionando de esta manera estabilidad termodinámica.
- Los tensioactivos pueden ser mezclas complejas conteniendo productos secundarios o productos de partida

sin reaccionar involucrados en su preparación, por ejemplo los tensioactivos que se hacen mediante polioxi-etilación pueden contener otro producto secundario, por ejemplo polietilenglicol. Las mezclas complejas o cada tensioactivo de preferencia tienen un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de 8 a 17, en especial de 10 a 17. El valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) es de preferencia el valor medio de balance hidrofílico-lipofílico (HLB).

Los tensioactivos adecuados incluyen:

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

El aceite de ricino natural o hidrogenado se puede hacer reaccionar con óxido de etileno en una proporción molar de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:60, con la remoción opcional del componente de polietilenglicol de los productos. Varios de estos tensioactivos están comercialmente disponibles. Los tensioactivos particularmente adecuados incluyen polietilenglicol-aceites de ricino hidrogenados, disponibles bajo el nombre comercial Cremophor®; Cremophor® RH 40, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 50 a 60, un valor de ácido menor de aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer), menor de aproximadamente el 2 %, una n_D^{60} DE aproximadamente 1.453 a 1.457, y un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 14 a 16;

y el Cremophor® RH 60, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 40 a 50, un valor de ácido menor de aproximadamente 1, un valor de yodo menor de aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) de aproximadamente el 4.5 al 5.5 %, una n_D^{60} de aproximadamente 1.453 a 1.457, y un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 15 a 17.

Un producto especialmente preferido de esta clase es Cremophor® RH40. Otros productos útiles de esta clase están disponibles bajo 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, los ésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno-glicerol, por ejemplo Tagat® RH 40), y Simulsol OL-50 (aceite de ricino con PEG-40, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 55 a 65, un valor de ácido máximo de 2, un valor de yodo de 25 a 35, un contenido de agua máximo del 8 %, y un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 13, disponible en Seppic). Estos tensioactivos se describen adicionalmente en Fiedler, *loc. cit.*

Otros tensioactivos adecuados de esta clase incluyen los aceites de ricino de polietilenglicol, tales como los que están disponibles bajo el nombre comercial Cremophor® EL, que tiene un peso molecular (mediante osmometría de vapor) de aproximadamente 1,630, un valor de saponificación de aproximadamente 65 a 70, un valor de ácido de aproximadamente 2, un valor de yodo de aproximadamente 28 a 32, y una n_D^{25} de aproximadamente 1.471.

2) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxi-etileno

Éstos pueden incluir los mono- y tri-lauril-, palmitil-, estearil-, y oleil-ésteres del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Tween® (Fiedler, *loc. cit.*, página 1754 y siguientes), de Uniqema, incluyendo los productos:

Tween® 20 [monolaurato de sorbitán de polioxi-etileno(20)],

Tween® 21 [monolaurato de sorbitán de polioxi-etileno(4)],

Tween® 40 [monopalmitato de sorbitán de polioxi-etileno(20)],

Tween® 60 [monoestearato de sorbitán de polioxi-etileno(20)],

Tween® 65 [triestearato de sorbitán de polioxi-etileno(20)],

Tween® 80 [mono-oleato de sorbitán de polioxi-etileno(20)],

Tween® 81 [mono-oleato de sorbitán de polioxi-etileno(5)], y

Tween® 85 [trioleato de sorbitán de polioxi-etileno(20)].

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

3) Ésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno

Éstos pueden incluir los ésteres de ácido esteárico de polioxi-etileno del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Myrj® de Uniqema (Fiedler, *loc. cit.*, 2, página 1166). Un producto especialmente preferido de esta clase es Myrj® 52, que tiene una D^{25} de aproximadamente 1.1, un punto de fusión de aproximadamente 40°C a 44°C, un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente

16.9, un valor de ácido de aproximadamente 0 a 1, y un número de saponificación de aproximadamente 25 a 35.

4) Co-polímeros y co-polímeros de bloques de polioxi-etileno-polioxipropileno, o poloxámeros

5 Estos pueden incluir el tipo conocido y comercialmente disponible bajo los nombres comerciales Pluronic® y Emkalyx® (Fiedler, *loc. cit.*, 2, página 1329). Un producto especialmente preferido de esta clase es Pluronic® F68 (poloxámero 188) de BASF, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 52°C, y un peso molecular de aproximadamente 6,800 a 6,975. Un producto preferido adicional de esta clase es Synperonic® PE L44 (poloxámero 124) de Uniqema.

5) Mono-ésteres de polioxietileno de ácidos grasos saturados de 10 a 22 átomos de carbono

10 Estos pueden incluir los que están sustituidos con 18 átomos de carbono, por ejemplo hidroxil-ácido graso; por ejemplo éster de PEG de 12-hidroxil-ácido esteárico, por ejemplo de PEG de un peso molecular de aproximadamente, por ejemplo, 600 a 900, por ejemplo de 660 Dáltones, por ejemplo Solutol® HS 15 de BASF, Ludwigshafen, Alemania. De acuerdo con el folleto técnico de BASF, MEF 151E (1986), comprende aproximadamente el 70 % de 12-hidroxil-estearato polietoxilado en peso, y aproximadamente el 30 % en peso del componente de polietilenglicol no esterificado. El Solutol HS 15 tiene un valor de hidrogenación de 90 a 110, un valor de saponificación de 53 a 63, un número de ácido máximo de 1, y un contenido de agua máximo del 0.5 % en peso.

6) Alquil-éteres de polioxietileno

20 Estos pueden incluir los éteres de polioxietilenglicol de los alcoholes de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, 2-, 10-, o 20-cetil-éter de polioxilo, o 23-lauril-éter de polioxilo, o 20-oleoil-éter de polioxilo, o 2-, 10-, 20-, o 100-estearil-éter de polioxilo, como se conocen y están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Brij® de Uniqema. Un producto especialmente preferido de esta clase es, por ejemplo, Brij® 35 (23-lauril-éter de polioxilo), o Brij® 98 (20-oleoil-éter de polioxilo) (Fiedler, *loc. cit.*, 1, página 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 367). Los productos similarmente adecuados incluyen los alquil-éteres de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo los éteres de polioxietileno-polioxipropileno de los alcoholes de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo 4-cetil-éter de polioxietileno-20-polioxipropileno, que se conoce y está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Nikkol PBC® 34, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd. (Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1210). También son adecuados los éteres de ácidos grasos de polioxipropileno, por ejemplo Acconon® E.

30 7) Alquil-sulfatos y -sulfonatos de sodio, y alquil-aril-sulfonatos de sodio

Estos pueden incluir lauril-sulfato de sodio, que también se conoce como dodecil-sulfato de sodio, y está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Texapon K12® en Henkel KGaA.

8) Ésteres de tocoferilo-polietilenglicol-ácido succínico solubles en agua (TPGS)

35 Estos pueden incluir aquéllos con un número de polimerización de aproximadamente 1,000, por ejemplo disponibles en Eastman Fine Chemicals Kingsport, Texas, EUA, o disponibles en Cognis.

9) Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol

40 Estos pueden incluir aquéllos con, por ejemplo, 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, por ejemplo, de 8 a 18 átomos de carbono. Es particularmente adecuado, por ejemplo, el monolaurato de decaglicerilo o el monomiristato de decaglicerilo, como se conocen y están comercialmente disponibles bajo la marca comercial registrada Decaglyn® 1-L o Decaglyn® 1-M o Decaglyn 1-O, respectivamente, en, por ejemplo, Nikko Chemicals C., Ltd (Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1359).

10) Poliol-éteres o -ésteres de alquileo

45 Estos pueden incluir los éteres o ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-trioles, en particular glicerol. Los éteres o ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol adecuados incluyen los éteres o ésteres mixtos, es decir, los componentes que incluyen otros ingredientes de éter o éster, por ejemplo los productos de la transesterificación de los ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol con otros mono-, di-, o poli-oles. Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados son los ésteres de ácidos grasos de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol/poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol mixtos, en especial los ésteres de ácidos grasos de glicerol/polietileno- o polipropileno-glicol mixtos.

50 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo especialmente adecuados incluyen los productos que se pueden obtener mediante la transesterificación de glicéridos, por ejemplo triglicéridos, con poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicoles, por ejemplo polietilenglicoles, y opcionalmente glicerol.

Estos productos de transesterificación se obtienen en general mediante la alcoholisis de glicéridos, por ejemplo triglicéridos, en la presencia de un poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, por ejemplo polietilenglicol, y opcionalmente glicerol (es decir, para efectuar la transesterificación a partir del glicérido hasta el componente de polialquilenglicol/glicerol, es decir, por medio de glicólisis/glicerólisis de polialquileo).

5 En general, esta reacción se efectúa mediante la reacción de los componentes indicados (glicérido, polialquilenglicol, y opcionalmente glicerol), a temperatura elevada, bajo una atmósfera inerte, con agitación continua.

10 Los glicéridos preferidos son los triglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo los triglicéridos de (ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono), incluyendo los aceites naturales e hidrogenados, en particular aceites vegetales. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceites de oliva, almendra, cacahuate, coco, palmera, semilla de soya, y germen de trigo, y en particular, los aceites naturales o hidrogenados ricos en residuos de éster de (ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono).

15 Los materiales de polialquilenglicol preferidos son los polietilenglicoles, en particular los polietilenglicoles que tienen un peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 4,000, por ejemplo de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 2,000.

20 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo adecuados incluyen mezclas de ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol, por ejemplo mono-, di-, y tri-ésteres en una cantidad relativa variable, y mono- y di-ésteres de poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, junto con cantidades menores del alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol libre y del poli-(alquileo de 2 a 5 átomos de carbono)-glicol libre. Como se estipula anteriormente en la presente, la fracción de alquileo-triol preferida es glicerilo; las fracciones de polialquilenglicol preferidas incluyen polietilenglicol, en particular con un peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 4,000; y las fracciones de ácidos grasos preferidas serán los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono, en particular los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono saturados.

25 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados incluyen los productos de la transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un polietilenglicol, y opcionalmente, glicerol; o las composiciones que comprenden o que consisten en mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de glicerilo y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de polietilenglicol (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades menores de glicerilo libre y polietilenglicol libre). Los aceites vegetales, polietilenglicoles, o fracciones de polietilenglicol y fracciones de ácidos grasos preferidos en relación con las definiciones anteriores, son como se estipulan anteriormente en la presente.

30 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados, como se describen anteriormente para utilizarse en la presente invención, incluyen los que están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Gelucire® en, por ejemplo, Gattefossé, en particular los productos:

35 a) Gelucire® 44/14, p. f. = de aproximadamente 42.5°C a 47.5°C, valor de saponificación = de aproximadamente 79 a 93;

b) Gelucire® 50/13, p. f. = de aproximadamente 46°C a 51°C, valor de saponificación = de aproximadamente 67 a 81.

Los productos (a) a (b) anteriores tienen todos un valor de ácido máximo de 2.

40 En general se prefieren los poliol-éteres o -ésteres de alquileo que tienen un valor de yodo máximo de 2. Las composiciones de la invención pueden incluir mezclas de estos éteres o ésteres.

45 Los productos Gelucire® son materiales cerosos semi-sólidos inertes con un carácter anfífilo. Se identifican por su punto de fusión y su valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB). La mayoría de los grados de Gelucire® son glicéridos poliglicolizados saturados que se pueden obtener mediante poliglicólisis de los aceites vegetales hidrogenados naturales con polietilenglicoles. Se componen de una mezcla de mono-, di-, y tri-glicéridos y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. Es particularmente adecuado el Gelucire® 44/14, que tiene un punto de fusión nominal de 44°C, y un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de 14. Se obtiene mediante la reacción de semillas de palmera hidrogenadas y/o semillas de palmera hidrogenadas con polietilenglicol 1500. Consiste en aproximadamente el 20 % de mono-, di-, y tri-glicéridos, el 72 % de mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol 1500, y el 8 % de polietilenglicol 1500 libre. La distribución de ácidos grasos para el Gelucire™ 44/14 es como sigue: -10 C₈, 3-9 C₁₀, 40-50 C₁₂, 14-24 C₁₄, 4-14 C₁₆, 5-15 C₁₈. El Gelucire® 44/14 exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 2, valor de yodo máximo de 2, valor de saponificación de 79 a 93, valor de hidroxilo de 36 a 56, valor de peróxido máximo de 6, impurezas alcalinas máximas de 80, contenido de agua máximo de 0.50, contenido de glicerol libre máximo de 3, contenido de monoglicéridos de 3.0 a 8.0 (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 773; información del fabricante).

55 11) Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerilo

El éster de ácido graso puede incluir mono- y/o di- y/o tri-éster de ácido graso. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados, con una longitud de cadena, por ejemplo, de 12 a 18 átomos de carbono. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 10 a 40 unidades [CH₂-CH₂-O], por ejemplo 15 o 30 unidades. Es particularmente adecuado el monoestearato de polietilenglicol-(15)-glicerilo, que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial TGMS®-15, por ejemplo en Nikko Chemicals Co., Ltd. Otros ésteres de ácidos grasos de glicerilo adecuados incluyen el mono-oleato de polietilenglicol-(30)-glicerilo, que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Tagat® O, por ejemplo en Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1502-1503), y Tagat O2 (mono-oleato de polietilenglicol-(20)-glicerol), así como Tagat L (monolaurato de polietilenglicol-(30)-glicerol), y Tagat L2 (monolaurato de polietilenglicol-(20)-glicerol), todos, por ejemplo, de Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1650). Un éster de ácido graso de polietilenglicol-glicerilo adecuado adicional es Tagat TO.

12) Esteroles y sus derivados

Éstos pueden incluir los colesteroles y sus derivados, en particular los fitoesteroles, por ejemplo los productos que comprenden citoesterol, campesterol, o estigmasterol, y aductos de óxido de etileno de los mismos, por ejemplo esteroles de soya y sus derivados, por ejemplo esteroles de polietilenglicol, por ejemplo fitoesteroles de polietilenglicol o esteroles de soya de polietilenglicol. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 10 a 40 unidades [CH₂-CH₂-O], por ejemplo 25 o 30 unidades. Es particularmente adecuado el fitoesterol de polietilenglicol-(30), que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Nikkol BPS®-30, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co. Ltd. Además es adecuado el esteroles de soya de polietilenglicol-(25), que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Generol® 122 E 25, por ejemplo, en Henkel (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 779).

13) Glicéridos de ácido caprílico-cáprico polioxiethylados transesterificados

Éstos pueden incluir aquéllos que se encuentran comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrasol® en, por ejemplo, Gattefossé. Labrasol® tiene un valor de ácido máximo de 1, un vapor de saponificación de 90 a 110, y un valor de yodo máximo de 1 (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 995).

14) Ésteres de ácidos grasos de azúcar

Éstos pueden incluir aquéllos de los ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo monolaurato de sacarosa, por ejemplo Ryoto L-1695®, que está comercialmente disponible, por ejemplo, en Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokio, Japón.

15) Éteres de PEG-esterol

Éstos pueden incluir aquéllos que tienen, por ejemplo de 5 a 35 unidades [CH₂-CH₂-O], por ejemplo de 20 a 30 unidades, por ejemplo Solulan® C24, que está comercialmente disponible, por ejemplo, en Amerchol.

16) Sulfosuccinato de dioctil-sodio

Éste está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Aerosol OT®, en, por ejemplo, American Cyanamid Co. (Fiedler, *loc. cit.*, 1, página 164), o di-[2-etil-hexil]-succinato (Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 574).

17) Fosfolípidos

Éstos pueden incluir en particular lecitinas (Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 910, 1030). Las lecitinas adecuadas incluyen, en particular, las lecitinas de semilla de soya.

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

Éstos pueden incluir aquéllos de, por ejemplo, los ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos, como se conocen y están comercialmente disponibles en, por ejemplo, Fluka.

19) Sales de aminoácidos acilados

Éstas pueden incluir aquéllas de los aminoácidos acilados de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo lauril-sarcosinato de sodio, que está comercialmente disponible, por ejemplo, en Fluka.

20) Sales de amonio de alquilo de cadena mediana o larga, por ejemplo de 6 a 18 átomos de carbono

Éstas pueden incluir los aminoácidos acilados de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo bromuro de cetil-trimetil-amonio, que está comercialmente disponible, por ejemplo, en E. Merck AG.

El tensioactivo puede comprender del 5 al 90 % en peso de la composición de la invención; de preferencia del

10 al 85 % en peso, más preferiblemente del 10 al 60 % en peso.

Se apreciará que algunos tensioactivos también pueden actuar como el componente hidrofílico, y algunos componentes hidrofílicos también pueden actuar como tensioactivos.

5 Ciertas realizaciones de las composiciones de la invención incluyen aditivos, por ejemplo, antioxidantes, agentes anti-microbianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, conservantes, saborizantes, edulcorantes y otros componentes, tales como aquéllos descritos en Fiedler, H. P., *loc. cit.*

10 Estos aditivos o ingredientes pueden comprender de aproximadamente el 0.05 al 5 % en peso del peso total de la composición. Los agentes anti-microbianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes o conservantes típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 0.05 al 1 % en peso, basándose en el peso total de la composición. Los agentes edulcorantes o saborizantes típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 2.5 o el 5 % en peso, basándose en el peso total de la composición.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica dispersable, de preferencia espontáneamente dispersable, que contiene alisporivir, cuyo proceso comprende reunir el alisporivir y un medio portador, el cual comprende (1) un componente lipofílico, (2) un tensioactivo, (3) un componente hidrofílico, y (4) agua, en una mezcla íntima.

El medio portador se puede preparar por separado antes de poner el agente activo en una mezcla íntima con el medio portador. De una manera alternativa, los dos o más de los componentes del medio portador se pueden mezclar junto con el agente activo.

20 La composición farmacéutica dispersable o espontáneamente dispersable es de preferencia un preconcentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensioactivo como se define en la presente.

25 Las composiciones farmacéuticas dispersables o espontáneamente dispersables, de preferencia forman, espontáneamente o de una manera sustancialmente espontánea, una micro-/emulsión de o/w (aceite en agua), cuando se diluyen con un medio acuoso, tal como agua, hasta una dilución de 1:1 a 1:300, por ejemplo, de 1:1 a 1:70, en especial de 1:10 a 1:70, más especialmente, por ejemplo, de 1:10, o en los jugos gástricos de un paciente después de su administración/aplicación oral.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que contiene alisporivir, cuyo proceso comprende:

30 (i) reunir el alisporivir y un vehículo, el cual comprende (1) un componente lipofílico, (2) un tensioactivo, (3) un componente hidrofílico, y (4) agua, en una mezcla íntima, para formar una composición farmacéutica dispersable o espontáneamente dispersable.

El proceso anterior puede comprender opcionalmente además el paso de:

(ii) diluir la composición farmacéutica dispersable o espontáneamente dispersable en un medio acuoso, para formar una micro-/emulsión.

35 Como se menciona anteriormente, el agente activo, en particular, alisporivir, puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 30 % en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % en peso. El agente activo está de preferencia presente en una cantidad de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 25 % en peso de la composición, más preferiblemente, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición.

40 El componente hidrofílico puede comprender aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %; de preferencia de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso.

45 La composición de la invención de preferencia contiene de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % de un componente hidrofílico en peso. Por consiguiente, una composición particularmente adecuada contiene el componente hidrofílico en aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso de, por ejemplo, etanol, polietilenglicol 400, o citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol.

El componente lipofílico de preferencia comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente el 35 %; de preferencia de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso.

50 La composición de la invención de preferencia contiene de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % de un componente lipofílico en peso. Por consiguiente, una composición particularmente adecuada contiene como el componente lipofílico, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso de, por ejemplo, triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de

sorbitán, glicéridos de linoleoilo Macrogol, o ácido oleico.

El tensioactivo puede comprender de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 % en peso de la composición de la invención; de preferencia de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 45 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % en peso.

5 La composición de la invención de preferencia contiene de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 % de un tensioactivo en peso. Por consiguiente, una composición particularmente adecuada contiene, como el tensioactivo, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilcaproilo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, o caprilato de glicerilo.

10 El agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición de la invención, de preferencia de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 10 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 5 % en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % en peso.

15 La proporción relativa del (de los) agente(s) activo(s), el (los) componente(s) lipofílico(s), el (los) tensioactivo(s), el (los) componente(s) hidrofílico(s), y agua, de preferencia puede dar como resultado un sistema coloidal que está dentro de la región en "emulsión" en una gráfica estándar de tres vías. Las composiciones, por consiguiente, serán de una alta estabilidad, y serán capaces de llegar a ser emulsiones, en adición a ser un medio acuoso.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensioactivo, para su administración oral, la cual comprende:

1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición;

25 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoilo Macrogol, y ácido oleico;

3) un tensioactivo;

4) un componente hidrofílico;

30 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende:

1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición;

35 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoilo Macrogol, y ácido oleico;

40 3) un tensioactivo, en donde el tensioactivo está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, y en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilcaproilo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;

4) un componente hidrofílico;

45 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende:

1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición;

50 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5

% a aproximadamente el 45 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoilo Macrogol, y ácido oleico;

5 3) un tensioactivo, en donde el tensioactivo está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, y en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;

10 4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso, y en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol;

5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende:

1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición;

20 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoilo Macrogol, y ácido oleico;

25 3) un tensioactivo, en donde el tensioactivo está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, y en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;

30 4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso, y en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol;

5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 6 % en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición;

35 la cual comprende opcionalmente un co-tensioactivo diferente de etanol, de preferencia glicerol, en una cantidad de aproximadamente hasta el 5 % en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente el 1.5 % a aproximadamente el 4 % en peso de la composición.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica la cual comprende:

40 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición;

2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoilo Macrogol, y ácido oleico;

45 3) un tensioactivo, en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;

4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol y polietilenglicol;

50 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensioactivo, para su administración oral, la cual comprende:

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición;
- 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana y mono-oleato de sorbitán, en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 45 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 % en peso;
- 3) un tensioactivo, en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8 y succinato de polietilenglicol Vitamina E, y en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 %, de preferencia de aproximadamente el 40 % en peso;
- 4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol y polietilenglicol, en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 20 % en peso;
- 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.
- El ingrediente activo puede estar presente en una cantidad en peso de la composición de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 %; por ejemplo, en una cantidad en peso de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 %, del 19 % a aproximadamente el 20 %, por ejemplo, del 15 %, del 16 %, del 17 %, del 18 %, del 19 %, o del 20 %.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensioactivo, para su administración oral, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición por ejemplo, en una cantidad en peso de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, de aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, de aproximadamente el 7 %, de aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 9 %, o de aproximadamente el 10 %.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición; y un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 % en peso, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso, y en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol; y en donde, cuando el alisporivir está en una cantidad del 10 %, y el componente hidrofílico es etanol o propilenglicol, la composición no contiene el 41 % de polietilenglicol-aceite de ricino hidrogenado.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica, la cual comprende:
- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición;
- 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 % en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, y ácido oleico;
- 3) un tensioactivo, en donde el tensioactivo está en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 % en peso, y en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;
- 4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 % en peso, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso, y en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol.
- Cuando la cápsula de la invención comprende una composición como se define anteriormente que es un preconcentrado en microemulsión, dicha composición se puede combinar con agua o con un medio solvente acuoso para formar una micro-/emulsión. La emulsión o la micro-emulsión se puede administrar enteramente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de una cápsula, la cual se puede tomar oralmente y se puede tragar.

5 Cuando la cápsula de la invención comprende una composición que es un preconcentrado, tal como una
 formulación basada en lípido/tensioactivo, de preferencia se utiliza una dosificación unitaria de la formulación
 del preconcentrado para llenar las cubiertas de cápsula oralmente administrables. Las cubiertas de cápsula
 pueden ser cubiertas de cápsula blandas o duras, por ejemplo, hechas de gelatina. Cada dosificación unitaria
 contendrá de una manera adecuada de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 200 miligramos del agente
 activo, por ejemplo, aproximadamente 0.1 miligramos, aproximadamente 0.25 miligramos, aproximadamente
 0.5 miligramos, aproximadamente 1 miligramo, aproximadamente 2 miligramos, aproximadamente 10
 10 miligramos, aproximadamente 15 miligramos, aproximadamente 25 miligramos, aproximadamente 50
 miligramos, aproximadamente 75 miligramos, aproximadamente 100 miligramos, aproximadamente 150
 miligramos o aproximadamente 200 miligramos del agente activo. Estas formas de dosificación unitaria son
 adecuadas para su administración de 1 a 5 veces al día, dependiendo del propósito particular de la terapia, de
 la fase de la terapia, y similares.

15 Las cápsulas de la invención pueden exhibir propiedades especialmente convenientes cuando se administran
 oralmente; por ejemplo, en términos de consistencia y alto nivel de biodisponibilidad obtenidos en los estudios
 de biodisponibilidad convencionales. Estos estudios se llevan a cabo en animales, por ejemplo, ratas o perros,
 o en voluntarios sanos, empleando métodos cromatográficos, por ejemplo, HPLC.

20 Las cápsulas de la invención, por ejemplo, aquéllas de los Ejemplos que se encuentran posteriormente en la
 presente, pueden mostrar buenas características de estabilidad, como se indica mediante los estudios de
 estabilidad convencionales, por ejemplo, pueden tener una estabilidad de vida útil de hasta uno, dos o tres
 años, e incluso más tiempo. Un grupo de composiciones de la invención pueden ser de alta estabilidad y que
 son capaces de proporcionar emulsiones acuosas, en adición al agua.

Las cápsulas de la invención exhiben propiedades especialmente convenientes cuando se administran
 oralmente; por ejemplo, en términos de consistencia y altos niveles de biodisponibilidad obtenidos en los
 estudios de biodisponibilidad convencionales.

25 Los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la absorción de la sustancia de fármaco, y medida por
 ejemplo, como sus niveles en sangre, también llegan a ser de una manera sorprendente más predecibles, y
 se pueden eliminar o reducir los problemas en la administración con una absorción errática. Adicionalmente,
 las composiciones farmacéuticas son efectivas con biotensioactivos o materiales de tensida, por ejemplo, las
 sales biliares, que están presentes en el tracto gastrointestinal. Es decir, las composiciones farmacéuticas de
 30 la presente invención son completamente dispersables en los sistemas acuosos que comprendan estas
 tensidas naturales y, por consiguiente, son capaces de proporcionar sistemas en emulsión o micro-emulsión
 y/o sistemas en partículas que son estables *in situ*. La función de las composiciones farmacéuticas después
 de su administración oral, sigue siendo sustancialmente independiente de y/o no es afectada por, la presencia
 o ausencia relativa de sales biliares en cualquier momento particular o para cualquier individuo dado. Las
 35 composiciones de esta invención también pueden reducir la variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e
 intra-pacientes.

La dosificación óptima del agente activo para administrarse a un paciente particular se debe considerar
 cuidadosamente. Puede ser recomendable monitorizar los niveles en suero de sangre del agente activo
 mediante radioinmunoensayo, ensayo de anticuerpos monoclonales, u otros medios convencionales
 40 apropiados. Las dosificaciones de alisporivir estarán generalmente en el intervalo de aproximadamente 100 a
 aproximadamente 1,600 miligramos al día, por ejemplo, de aproximadamente 200 miligramos a
 aproximadamente 1,200 miligramos al día para un adulto de 75 kilogramos, de preferencia de
 aproximadamente 400 miligramos a aproximadamente 1,200 miligramos, siendo la dosificación óptima de
 aproximadamente 800 a aproximadamente 1,200 miligramos al día.

45 Las composiciones farmacéuticas, como se definen en la presente, de preferencia se componen en una forma
 de dosificación unitaria, por ejemplo, rellenándolas en cubiertas de cápsula oralmente administrables. Las
 cubiertas de cápsula pueden ser cubiertas de cápsula de gelatina blanda o dura, o pueden estar basadas en
 HPMC (hidroxi-propil-metil-celulosa) o Vegicaps. Cuando la composición farmacéutica está en una forma de
 dosificación unitaria, cada dosificación unitaria contendrá adecuadamente entre aproximadamente 50 y
 50 aproximadamente 400 miligramos del agente activo; por ejemplo, aproximadamente 50 miligramos,
 aproximadamente 100 miligramos, aproximadamente 200 miligramos, aproximadamente 300 miligramos, o
 aproximadamente 400 miligramos. Estas formas de dosificación unitaria son adecuadas para su
 administración una vez o más veces al día, dependiendo del propósito particular de la terapia, de la fase de la
 terapia, y similares.

55 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la
 forma de una formulación basada en lípido/tensioactivo, para su administración oral, como se define
 anteriormente, para utilizarse como un medicamento, de preferencia en el tratamiento de un paciente
 infectado por el virus de hepatitis C, y en donde el alisporivir es para administrarse en una cantidad de
 aproximadamente 400 a aproximadamente 600 miligramos dos veces al día.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensioactivo, para su administración oral, como se define anteriormente, para utilizarse como un medicamento, de preferencia en el tratamiento de un paciente infectado por el virus de hepatitis C, y en donde: (i) se administra alisporivir durante una fase inicial en una cantidad de aproximadamente 600 miligramos, dos veces al día; (ii), seguido por la administración de alisporivir durante la segunda fase en una cantidad de 600 miligramos o de aproximadamente 800 miligramos una vez al día.
- Como se utiliza en la presente, el término “aproximadamente”, a menos que el contexto lo dicte de otra manera, se utiliza para significar un intervalo de + o – 10 %.
- 10 Como se utiliza en la presente, el término “en peso”, a menos que el contexto lo dicte de otra manera, se utiliza para significar en peso de la composición, por ejemplo, el porcentaje en peso de la composición. Como se utiliza en la presente, el término “en peso”, en el contexto de mezclas, tales como las mezclas de los componentes hidrofílicos, de los componentes lipofílicos, o de los tensioactivos, a menos que el contexto lo dicte de otra manera, se utiliza para significar la suma de los pesos de los componentes respectivos de la mezcla en peso de la composición.
- 15 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona el uso de alisporivir para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de un sujeto que padezca de un trastorno que se pueda tratar con alisporivir.
- 20 La utilidad de todas las cápsulas de la presente invención se puede observar en los estudios clínicos convencionales, por ejemplo, en las indicaciones conocidas del agente activo, dando las dosificaciones niveles en sangre equivalentes del agente activo; por ejemplo, utilizando las dosificaciones en el intervalo de 100 miligramos a 1,200 miligramos del agente activo al día para un mamífero de 75 kilogramos, por ejemplo, un adulto, y en los modelos animales convencionales. El aumento de la biodisponibilidad del agente activo proporcionado por las composiciones, se puede observar en los estudios con animales convencionales y en los estudios clínicos, por ejemplo, como se describe anteriormente.
- 25 Las cápsulas de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de las infecciones por el virus de hepatitis C (HCV) o de los trastornos inducidos por el virus de hepatitis C (HCV) en un paciente, de esclerosis múltiple, distrofia muscular, distrofia muscular congénita de Ullrich, e isquemia.
- Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran los aspectos adicionales de la invención, y son las realizaciones preferidas de la invención.
- 30 **Ejemplo 1**
- Este Ejemplo (y los Ejemplos 2 a 3) describe los medios para preparar formulaciones basadas en lípido de alisporivir en alta carga de fármaco (DEB025) (≥ 19 % en peso), e ilustra los medios para aumentar la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 por encima de la carga de fármaco objetivo de estas formulaciones a través de la adición de agua.
- 35 Una solución de suministro de las formulaciones de DEB025 mostradas en la Tabla 1 (Formulaciones A1 a A3) y en la Tabla 2 (Formulaciones A a C), se preparó como sigue. Los excipientes sólidos o semi-sólidos se calentaron en un baño de agua a 50°C, y se agitaron bien antes del paso de dosificación. Se pesó una cantidad de cada excipiente en una botella de vidrio, seguido por la adición de etanol. Los excipientes se agitaron a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución homogénea. Entonces, se agregó una cantidad adecuada de la forma amorfa del DEB025 a la botella de vidrio que contenía el vehículo preparado, y se agitó con la barra magnética a temperatura ambiente, hasta la disolución completa de la sustancia de fármaco (solución color amarillo claro transparente sin partículas de fármaco visibles). Entonces, la solución de suministro se puso en alícuotas en pequeños frascos de vidrio (2 gramos), seguido por la adición de una pequeña cantidad de solvato de etanol de DEB025 (de 60 a 120 miligramos). Para las formulaciones que no comprendían etanol, se agregó la forma amorfa del DEB025 a los frascos. Los frascos se pusieron a 25°C, y se agitaron con la barra magnética hasta que se obtuvo un exceso del fármaco sólido identificado como solvato de etanol de DEB025 o la forma amorfa de DEB025 (para las composiciones sin etanol) (al menos en 24 horas). Se agregó una cantidad adicional de solvato de etanol de DEB025 o de la forma amorfa de DEB025 (de 60 a 120 miligramos) a los frascos que mostraron una solución transparente después de equilibrar. Estos frascos se volvieron a equilibrar hasta que se observó un exceso del fármaco. Finalmente, el sobrenadante a partir de estas suspensiones se filtró y se analizó para el DEB025 utilizando HPLC.
- 50

Tabla 1

Composiciones de las formulaciones basadas en TPGS vitamina E DEB025 y solubilidad en equilibrio correspondiente de DEB025 / solvato de etanol de DEB025 a temperatura ambiente ($21 \pm 2^\circ\text{C}$).

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación A1	Formulación A2	Formulación A3
DEB025	Sustancia activa	20.0	20.0	20.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	20.0	10.0	5.0
Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	Tensioactivo	25.0	29.2	31.3
Vitamina E Succinato de Polietilenglicol (TPGS)	Tensioactivo	15.0	17.5	18.7
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubilizan-te oleoso	5.0	5.8	6.3
Oleato de sorbitán (Span 80)	Solubilizan-te oleoso	15.0	17.5	18.7
Solubilidad en equilibrio a $21 \pm 2^\circ\text{C}$ (% en peso) ¹		10.4+0.14	7.07+0.11	6.99+0.10
¹ Promedio \pm desviación estándar (n=2).				

5 Tabla 2

Composiciones de formulaciones basadas en TPGS vitamina E DEB025 y solubilidad en equilibrio de solvato de etanol de DEB025 medida a 25°C

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación A	Formulación B	Formulación C
DEB025	Sustancia activa	19.5	19.0	18.5
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	22.0	24.0	26.0

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	Tensioactivo	24.4	23.8	23.1
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	Tensioactivo	14.6	14.3	13.9
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubilizante oleoso	4.9	4.8	4.6
Oleato de sorbitán (Span 80)	Solubilizante oleoso	14.6	14.3	13.9
Solubilidad en equilibrio a 25°C (% en peso) ¹		11.6 ± 0.1	12.5 ± 0.4	14.1 ± 0.9
¹ Promedio ± desviación estándar (n=2)				

5 El impacto del agua sobre la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 se evaluó mediante la adición de agua en las concentraciones como se indican en la Figura 1, hasta las alícuotas a 2 gramos de las soluciones de suministro enlistadas en la Tabla 2. Entonces se agregó al frasco una pequeña cantidad de solvato de etanol de DEB025 (aproximadamente 10 miligramos), y se midió la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 a 25°C como se describe anteriormente.

Ejemplo 2

10 El DEB025 (forma amorfa) se formuló con las composiciones enlistadas en la Tabla 3 (formulaciones D1, D y E), y se midió la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 a 25°C como una función del agua (Figura 2). Las formulaciones y las mediciones de la solubilidad se hicieron como se describe en el Ejemplo 1.

Tabla 3

Composiciones de las formulaciones basadas en Cremophor RH40 DEB025 y solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 medida a 25°C

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación D1	Formulación D	Formulación E
DEB025	Sustancia activa	10.0	19.0	19.0

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación D1	Formulación D	Formulación E
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	10.0	19.0	23.8
Hidroxiestearato de glicerol (Cremophor RH40)	Tensioactivo	40.0	30.7	28.0
Glicéridos de aceite de maíz	Solubilizante oleoso	32.0	24.6	22.4
Propilenglicol	Solvente hidrofílico	8.0	6.7	6.8
Solubilidad en equilibrio a 25°C (% en peso)		7.3	13.3	15.2

Ejemplo 3

5 El DEB025 (forma amorfa) se formuló con las composiciones enlistadas en la Tabla 4 (formulaciones F a H), y se midió la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 a 25°C como una función del agua (Figura 3). Las formulaciones y las mediciones de la solubilidad se hicieron como se describe en el Ejemplo 1.

Tabla 4

Composiciones de formulaciones de DEB025 que contienen PEG400 y solubilidad en equilibrio de solvato de etanol de DEB025 medida a 25°C

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación F	Formulación G	Formulación H
DEB025	Sustancia activa	19.4	19.2	19.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	12.6	18.5	24.1
Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	9.7	4.8	9.5
Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	Tensioactivo	24.3	24.0	19.7

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación F	Formulación G	Formulación H
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	Tensioactivo	14.6	14.4	11.9
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubilizante oleoso	4.9	4.8	4.0
Oleato de sorbitán (Span 80)	Solubilizante oleoso	14.6	14.4	11.9
Solubilidad en equilibrio a 25°C (% en peso) ¹		7.5 ± 0.1	11.6 ± 1.2	11.5 ± 0.2
¹ Promedio ± desviación estándar (n=3)				

Ejemplo 4

5 Este Ejemplo (y el Ejemplo 5) ilustra las formulaciones de DEB025 pretendidas para encapsularse en cápsulas de gelatina blanda de 200 miligramos. Las formulaciones de solución de llenado se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. La solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 en solución de llenado que imitaba la cápsula final se midió a 20°C en la presencia de agua y glicerol (se utilizó un plastificante común en la fabricación de las cápsulas de gelatina blanda) en las concentraciones finales (% en peso) enlistadas en la Tabla 5.

10

Tabla 5

Composiciones de las formulaciones de gelatina blanda de 200 miligramos de DEB025 y solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 medida a 20°C

Componente	mg/SGC		
	Formulación I (18.9% en peso DEB025)	Formulación J (18.9% en peso DEB025)	Formulación K (15.4% en peso DEB025)
DEB025	200.0	200.0	200.0
Etanol Anhidro	200.0	200.0	240.0
Glicéridos de Caprilcaproilo Macrogol-8 (Labrasol)	250.0	250.0	316.7
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	150.0	150.0	190.0

Componente	mg/SGC		
	Formulación I (18.9% en peso DEB025)	Formulación J (18.9% en peso DEB025)	Formulación K (15.4% en peso DEB025)
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	50.0	50.0	63.3
Oleato de sorbitán (Span 80)	150.0	150.0	190
Peso de relleno de cápsula	1060	1060	1300
Contenido de agua (% en peso)	3.0	5.0	3.5
Contenido de glicerol (% en peso)	3.4	3.0	4
Solubilidad en equilibrio a 20°C (% en peso) ¹	16.8 ± 1.1	21.1 ± 0.2	17.1 ± 0.8
¹ Promedio ± desviación estándar (n=3 a 6)			

Ejemplo 5

5 Este Ejemplo ilustra formulaciones de alta carga de fármaco de DEB025 (19 % en peso) que contienen PEG400 pretendido para su encapsulación en cápsulas de gelatina blanda de 200 miligramos. Las formulaciones de solución de llenado se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. La solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 en solución de llenado que imitaba la cápsula final se midió a 20°C como se describe en el Ejemplo 4.

Tabla 6

10 Composiciones de formulaciones de gelatina blanda de 200 miligramos de DEB025 con PEG400 y solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 medida a 20°C

Componente	% (peso/peso)		
	Formulación L	Formulación M	Formulación N
DEB025	200	200	200
Etanol Anhidro	100	150	200
Polietilenglicol 400 (PEG400)	100	50	100
Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	250	250	208

Componente	% (peso/peso)		
	Formulación L	Formulación M	Formulación N
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	150	150	125
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	50	50	42
Oleato de sorbitán (Span 80)	150	150	125
Peso objetivo de relleno de cápsula	1060	1060	1060
Contenido de agua (% en peso)	5.0	5.0	5.0
Contenido de glicerol (% en peso)	3.0	3.0	3.0
Solubilidad en equilibrio a 20°C (% en peso)	25.3 ± 0.2 ¹	25.9 ± 0.4 ²	22.4 ± 1.7 ²
¹ Promedio ± desviación estándar (n=3); ² n=2			

Ejemplo 6

Este Ejemplo ilustra las formulaciones de DEB025 con un contenido reducido de etanol (≤5 %) pretendidas ya sea para su encapsulación en cápsulas de gelatina blanda o bien para su llenado en botellas (Tablas 7 a 9). Las formulaciones de solución de llenado se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. La solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 o del DEB025 amorfo (para las formulaciones sin etanol) se midió en la formulación a 21°C ± 2°C como se describe en el Ejemplo 1.

Tabla 6

Composiciones de formulaciones de DEB025 con un contenido reducido de etanol (5 %), y solubilidad de saturación a temperatura ambiente (21°C ± 2°C)

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación O	Formulación P	Formulación Q
DEB025	Sustancia activa	5.0	7.0	5.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	5.0	5.0	5.0
Hidroxiestearato de glicerol de Macrogol	Tensioactivo	36.0	34.4	45.0

ES 2 643 135 T3

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formulación O	Formulación P	Formulación Q
(Cremophor RH40)				
Glicéridos de aceite de maíz	Solubilizante oleoso	27.0	25.8	27.0
Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	27.0	25.8	18.0
Agua	Solvente hidrofílico	-	2.0	-
Solubilidad en equilibrio a 21°C ± 2°C (% en peso) ¹		6.73 ± 0.01	8.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3
¹ Promedio ± desviación estándar (n=2);				

Tabla 7

Composiciones de formulaciones de DEB025 con un contenido reducido de etanol (≤5 %), y solubilidad de saturación a temperatura ambiente (21°C ± 2°C)

Componente	Función	% (peso/peso)			
		Formulación R	Formulación S	Formulación T	Formulación U
DEB025	Sustancia activa	5.0	5.0	5.0	5.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	5.0	5.0	-	-
Mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (80) (Tween 80)	Tensioactivo	54.0	54.0	57.0	57.0
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubilizante oleoso	18.0	-	19.0	-
Glicérido de linoleoílo Macrogol (Labrafil M2125 CS)	Solubilizante oleoso	-	9.0	-	9.5

Componente	Función	% (peso/peso)			
		Formulación R	Formulación S	Formulación T	Formulación U
Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	18.0	27.0	19.0	28.5
Solubilidad en equilibrio a 21°C ± 2°C (% en peso) ¹		6.5 ± 0.01	5.9 ± 0.01	<10	5.7 ± 5.0
¹ Promedio ± desviación estándar (n=2)					

Tabla 8

Composiciones de formulaciones de DEB025 con un contenido reducido de etanol (≤5 %), y solubilidad de saturación a temperatura ambiente (21°C ± 2°C)

Componente	Función	% (peso/peso)	
		Formulación V	Formulación X
DEB025	Sustancia activa	10.0	18.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	5.0	5.0
Hidroxiestearato de glicerol Macrogol (Cremophor RH40)	Tensioactivo	34.0	30.8
Mono-/di-glicéridos de caprilato / caprato de glicerilo (Capmul MCM C8)	Solubilizante oleoso	34.0	38.5
Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	17.0	7.7
Solubilidad en equilibrio a 21°C ± 2°C (% en peso) ¹		11.7 ± 0.2	19.5 ± 0.3
¹ Promedio ± desviación estándar (n=2)			

5

Ejemplo 7

Este Ejemplo presenta formulaciones que comprenden aproximadamente el 20 % de DEB025, y que se

pretenden como una solución (Formulación O), como el intermediario para su encapsulación en cápsulas de gelatina blanda (Formulación P), como la composición final en cápsulas de gelatina blanda (Formulación Q).

El proceso de elaboración del relleno para 10 gramos de las formulaciones al 20 % de DEB025 (Formulación O) se realizó como sigue:

- 5 - Se disuelven 2 gramos de Debio 025 en 2 gramos de etanol, y se ponen en un baño ultrasónico hasta la disolución completa.
- Se agregan 2.5 gramos de caprilocaprato de glicerol Macrogol (Labrasol®).
 - Se agregan 0.5 gramos de Triglicéridos de Cadena Mediana (Labrafac® WL1349).
 - Se agregan 1.5 gramos de oleato de sorbitán (Montane® 80).
- 10 - Se agregan 1.5 gramos de succinato de alfa-tocoferol PEG previamente calentado (TPGS).
- Se mezclan manualmente o con un vórtex durante aproximadamente 30 segundos.

Tabla 9

Composiciones de formulaciones de DEB025 como una solución líquida, un proceso intermediario antes de la encapsulación y después de la encapsulación

Componente	Formulación O (g)	Formulación P (g)	Formulación Q (mg de relleno por cápsula)
DEB025	2.0	2.0	200.0
Etanol, 96% (Ph Eur)	2.0	2.6	200.0
Glicéridos de Caprilocaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	2.5	2.5	250.0
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	1.5	1.5	150.0
Triglicéridos de cadena mediana (Labrafac WL1349)	0.5	0.5	50.0
Oleato de sorbitán (Span 80)	1.5	1.5	150.0
Sub-total	10.0	10.0	n.a.
Relleno de cápsula	n.a.	n.a.	1000.0
Contenido teórico de agua (% en peso)	> 0.8%	> 1.04%	> 2%
Contenido de glicerol (% en peso)	n.a.	n.a.	8.43%

15 Para la formulación O, después de la dilución de 200 miligramos en 200 mililitros de agua, el tamaño en gotitas es estable durante 2 horas (t0: 308 nanómetros, PI: 0.08, t2H: 291 nanómetros, PI: 0.06). Aparato

Zetasizer 3000.

Ejemplo 8

Este Ejemplo ilustra formulaciones del 10 % y del 30 % de DEB025, descritas como soluciones líquidas. (Formulaciones R y S),

5

Tabla 10

Composiciones de formulaciones de DEB025 como una solución líquida del 10 % y del 30 % de DEB025

Componente	Formulación R (g)	Formulación S (g)
DEB025	1.0	3.0
Etanol, 96 % (Ph Eur)	1.0	2.5
Glicéridos de Caprilocaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	3.0	2.0
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	2.0	1.0
Triglicéridos de cadena mediana (Labrafac WL1349)	1.0	0.5
Oleato de sorbitán (Span 80)	2.0	1.0
Sub-total	10.0	10.0
Contenido de agua (% en peso)	>0.4%	>1.2%
Contenido de glicerol (% en peso)	n.a.	n.a.

Ejemplo 9

10

Este Ejemplo ilustra el impacto del agua, Glicerol, y Etanol y sus posibles interacciones sobre la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 en la formulación A1 (composición enlistada en el Ejemplo 1) a 20°C.

15

Se llevó a cabo un Diseño de Experimentos (DoE) factorial completo 2³, consistente en 3 variables (Agua, Glicerol, y Etanol), probadas en 2 niveles cada una (alto y bajo), con 4 puntos utilizados como puntos centrales, en un total de 12 ejecuciones. La Tabla 9 enlista los niveles para cada parámetro probado en el DoE, y la Figura 4 muestra el diagrama de efectos Pareto correspondiente para la solubilidad promedio.

Tabla 11

Niveles de parámetros probados en el DoE

Parámetro (variable)	Nivel del Parámetro (% en peso)		
	Bajo	Central	Alto
Etanol Anhidro	17	20	23
Agua	3	6.5	10
Glicerol	1.5	2.75	4.0

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula para administración oral que comprende una composición farmacéutica la cual comprende:
 - (i) alisporivir en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición,
 - 5 (ii) agua en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición,
 - (iii) un componente lipofílico,
 - (iv) un tensioactivo; y
 - (v) un componente hidrofílico que comprende etanol.
- 10 2. La cápsula para administración oral de acuerdo con reivindicación 1, en donde composición farmacéutica comprende agua en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 15% en peso de la composición.
3. La cápsula para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende agua que está en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso de la composición.
- 15 4. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición farmacéutica comprende agua en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 5% en peso de la composición.
- 20 5. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición farmacéutica comprende alisporivir en una cantidad de aproximadamente 19% a aproximadamente 20% en peso de la composición.
6. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la composición farmacéutica comprende un componente hidrofílico que comprende además uno de los componentes seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol, trietilcitrate, dietilenglicol monoetiléter y propilenglicol, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol y propilenglicol.
- 25 7. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la composición farmacéutica comprende un componente lipofílico seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, monoditriglicéridos de aceite de maíz, monooleato de sorbitán, macroglicéridos de linoleoilo y ácido oleico, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media y monooleato de sorbitán.
- 30 8. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde la composición farmacéutica comprende un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en hidroxiestearato de Macrogolglicerol, glicéridos de Caprolocaproil Macrogol-8, succinato de Polietilenglicol Vitamina E y caprilato de glicerilo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxiestearato de Macrogolglicerol, glicéridos de Caprilocaproil Macrogol-8 y succinato de polietileno glicol Vitamina E.
- 35 9. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición farmacéutica contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mg de alisporivir, preferiblemente aproximadamente de 100 o aproximadamente 200 mg de alisporivir.
- 40 10. La cápsula para administración oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina blanda, una cápsula de gelatina dura o una cápsula a base de HPMC o un Vegicap.

Figura 1 – Impacto del agua sobre la solubilidad en equilibrio a 25°C del solvato de etanol de DEB025 en las formulaciones basadas en TPGS Vitamina E.

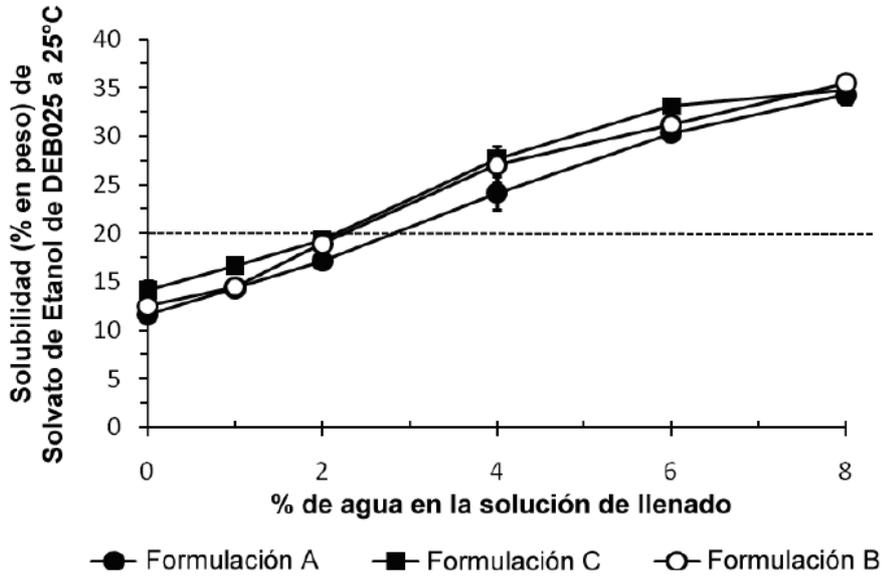


Figura 2 – Impacto del agua sobre la solubilidad en equilibrio a 25°C del solvato de etanol de DEB025 en las formulaciones basadas en Cremophor RH40.

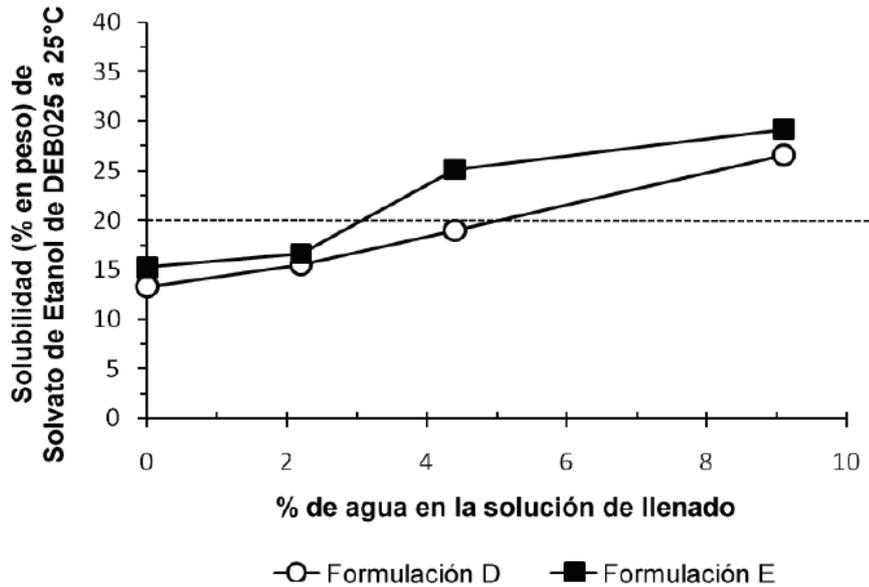


Figura 3 – Impacto del agua sobre la solubilidad en equilibrio a 25°C del solvato de etanol de DEB025 en las formulaciones basadas en PEG400.

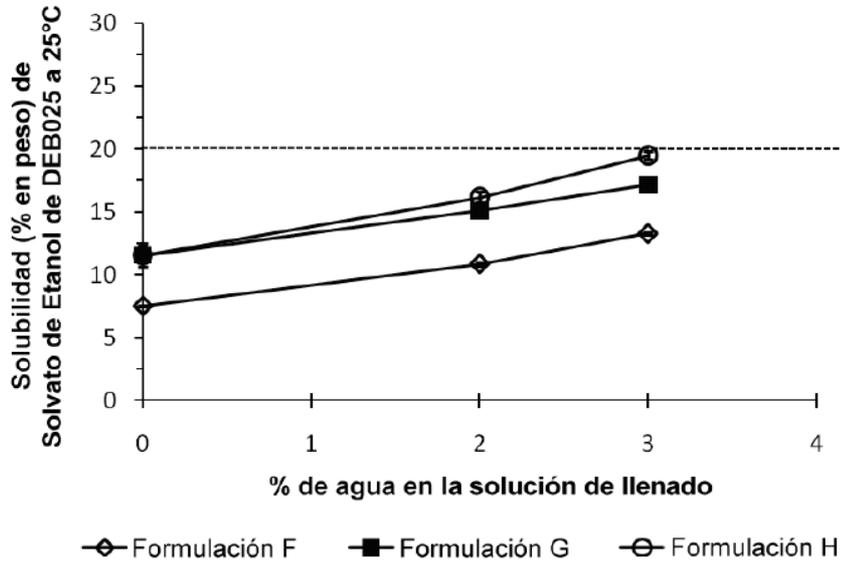


Figura 4 – Impacto del agua, etanol, y glicerol y sus interacciones en la solubilidad en equilibrio a 20°C del solvato de etanol de DEB025 en la formulación A1.

