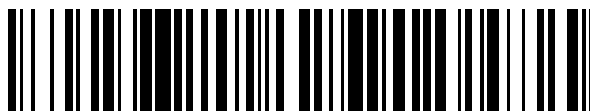


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 271**

51 Int. Cl.:

A61K 38/13

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2008 PCT/IB2008/002552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2009 WO09019604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2008 E 08807187 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2190454**

54 Título: **Sistemas de administración para solubilizar ingredientes activos farmacéuticos insolubles en agua**

30 Prioridad:

09.08.2007 GB 0715493

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**EMS S.A. (100.0%)
RODOVIA SP 101 - KM 08
13186-481 HORTOLANDIA - SP, BR**

72 Inventor/es:

**TINTI, FLAVIA, GIULIANA;
BREITKREITZ, MARCIA, CRISTINA;
MATHA, VLADIMIR y
OLIANI, CARLO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 271 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

Sistemas de administración para solubilizar ingredientes activos farmacéuticos insolubles en agua

La invención se refiere a sistemas de administración de fármacos que contienen ingredientes farmacéuticos activos insolubles en agua. Más particularmente, la presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas orales como líquidos o cápsulas. Cuando se administran por vía oral, forman una dispersión estable de nanopartículas tensioactivas no iónicas en contacto con fluidos gástricos. En una realización preferida, las composiciones están sustancialmente exentas de triacilglicéridos.

Una dificultad para formular ingredientes farmacéuticos activos es que muchos de ellos son insolubles en agua. Por ejemplo, más de un tercio de los fármacos son insolubles en agua. La consecuencia de esto es que las formulaciones orales de fármacos o compuestos insolubles en agua con usos biológicos frecuentemente muestran una biodisponibilidad errática y deficiente. Además, los problemas de solubilidad en agua pueden retrasar o bloquear completamente el desarrollo de muchos fármacos nuevos y otros compuestos biológicamente útiles. Las dificultades en la solubilidad en agua también pueden prevenir o inhibir la reformulación de ciertos fármacos actualmente comercializados.

La solubilización de agentes terapéuticos hidrófobos en aceites (triacilglicéridos) representa la forma más común y conveniente para formular compuestos insolubles en agua en composiciones farmacéuticas aceptables para administración oral y parenteral. Aunque las formulaciones con base en triacilglicéridos son útiles para solubilizar y suministrar algunos ingredientes activos farmacéuticos insolubles en agua, estas composiciones están sujetas a una serie de limitaciones y desventajas significativas.

Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4.388.307 describe composiciones con base en péptidos monocíclicos insolubles en agua (tales como ciclosporinas) que contienen (a) un éster no iónico de un aceite vegetal natural o hidrogenado, un triglicérido y un polialquileño poliol, (b) un triglicérido de ácido graso saturado, y (c) un mono- o di-glicérido. Se dice que estas composiciones tienen un nivel sanguíneo mejorado de ingrediente activo o evitan la inestabilidad.

Aunque, en estos sistemas, las partículas de la emulsión pueden transportar el ingrediente activo insoluble en agua a través del entorno acuoso del TGI (tracto gastrointestinal), para liberar el ingrediente activo que se va a absorber a través de la mucosa intestinal, el portador de triacilglicérido tiene que ser digerido. En esta digestión, el triacilglicérido es primero emulsionado por sales biliares seguido por hidrólisis de lipasas (lipólisis). La velocidad y el alcance de la lipólisis dependen de varios factores y son difíciles de controlar adecuadamente. La Patente de Estados Unidos No. 4.990.337 se refiere a una composición farmacéutica que comprende ciclosporina en una mezcla con un monoglicérido o diglicérido de un ácido graso C₆-C₁₀ en una cantidad suficiente para disolver el ingrediente activo.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.047.396 divulga una formulación farmacéutica intravenosa compuesta de a) 1 parte en masa de una o más ciclosporinas, b) 8 a 13 partes en masa de un monoéster de un ácido graso hidroxilado saturado formado con polietilén glicol o la mezcla de dichos monoésteres, c) 4 a 10 partes en masa de uno o más alcoholes mono- o polivalentes administrables por vía intravenosa.

Una desventaja de estas formulaciones es que los péptidos monocíclicos tienden a aglomerarse y separarse en fases que crean problemas de almacenamiento y manipulación, que tienden a aumentar el tamaño de partícula de la emulsión generada en el TGI (tracto gastrointestinal) que ralentiza la velocidad de transporte a través de la mucosa, lo que reduce la velocidad y el alcance de la absorción del ingrediente activo. Además, también se cree que la reducción en el tamaño de partícula de la emulsión hace que la absorción sea más sensible y dependa de condiciones gastrointestinales específicas en el momento de cada administración, tales como pH, actividad enzimática, componentes biliares y contenidos alimenticios. Otra desventaja importante de las emulsiones que contienen triacilglicéridos es la dependencia de la absorción del ingrediente activo en la velocidad y el alcance de la lipólisis.

Con el fin de evitar estas desventajas, y con el fin de obtener niveles de plasma del fármaco menos variables, se desarrollaron formulaciones orales que se basan en preconcentrados de microemulsiones y estos preconcentrados demostraron una variabilidad menos individual, estas composiciones son, sin embargo, difíciles de producir. También se propusieron otras composiciones que son difíciles de producir e igual de complejas. Una formulación, (en forma de un preconcentrado para una microemulsión) se introdujo en el mercado (NEORAL®) como una mejora sobre la solución oleosa anterior de ciclosporina en etanol (SANDIMMUN®) con base en una reivindicación, según la cual se generaron partículas más pequeñas al llegar a los fluidos gástricos.

Ejemplos de otras formulaciones que se han propuesto son las siguientes:

La patente de los Estados Unidos No. 5.342.625, que se refiere a NEORAL®, divulga una composición que se dice que permite una absorción más homogénea del ingrediente activo por medio de una formulación que consiste en una preconcentrado para microemulsión, que no contiene alcanos.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.589.455 divulga una microemulsión libre de etanol y que contiene (1) ciclosporina como el ingrediente activo; (2) polietilén glicol que tiene un peso molecular de 200 a 600 Daltons como cotensioactivo; (3) una mezcla que comprende el producto de esterificación de un ácido graso y un alcohol primario, el triglicérido de un ácido graso de cadena media y el monoglicérido de un ácido graso; y (4) un tensioactivo que tiene un valor de HLB de 10 a 17.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.756.450 divulga una combinación de ciclosporina y un monoéster soluble en agua de un ácido graso saturado o insaturado y un poliol, especialmente un sacárido. La Patente de los Estados Unidos No. 5.639.724 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden una ciclosporina como ingrediente activo, un triglicérido de ácido graso, un éster parcial de ácido graso de glicerol o propilén glicol o éster completo o parcial de sorbitol, preferiblemente, y un tensioactivo que tiene un HLB de al menos 10, sin etanol.

La Solicitud de Patente Alemana DE-4418115 divulga un vehículo al menos ternario formado por el producto de transesterificación de un aceite vegetal y mono-, di- o triglicérido o de ácido oleico y/o ácido linoleico, y/o de aceite vegetal polioxietilenado, propilén glicol y etanol. La Patente de los Estados Unidos No. 6.258.808 describe una composición que contiene ciclosporina, 1,2-propilén glicol, un mono-, di- y tri-glicérido mixto y un tensioactivo hidrofílico.

La patente de los Estados Unidos No. 6.420.355 divulga una composición farmacéutica en la forma de un preconcentrado de emulsión para administración oral y que contiene ciclosporina. La composición farmacéutica tiene un medio portador para ciclosporina que contiene un disolvente orgánico hidrofílico; un mono-, di- y tri-glicérido mixto o un aceite vegetal transesterificado y polietoxilado; y un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilén-sorbitano.

Las composiciones farmacéuticas que contienen ingredientes activos insolubles en agua también se divulgan en la Solicitud de Patente de Estados Unidos No. US2002120015, WO02/45696, WO00/37050, WO96/03113 y WO00/03753.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos No. US2002/0107183A1 describe una composición farmacéutica que contiene (a) ciclosporina como el ingrediente activo, (b) un poliéter de alquileno y/o un poliéster de alquileno como vehículos, en los que el HLB del componente (b) es al menos 10.

En una primera realización, esta invención se refiere a la dispersión de nanopartículas tensioactivas no iónicas. Más particularmente, pero no exclusivamente, la invención se refiere a nanopartículas tensioactivas no iónicas mixtas. En una realización adicional, la invención se refiere a el uso de la nanopartícula tensioactiva no iónica para solubilizar ingredientes farmacéuticos activos insolubles en agua.

En la presente solicitud, ingrediente farmacéutico activo "insoluble en agua" indica compuestos que tienen una solubilidad en agua de menos de 30 mg/ml a 20°C, que corresponde a compuesto "escasamente" y menos soluble, de acuerdo con el documento USP-26 NF21, 2003.

Las formulaciones de ingredientes activos insolubles en agua se preparan normalmente como productos concentrados que luego se diluyen en agua antes de su aplicación. En la presente invención, la realización preferida es una formulación que comprende: compuestos insolubles en agua diluidos en los solventes orgánicos y cosolventes, y una mezcla de tensioactivo no iónico. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para solubilizar ingredientes farmacéuticos activos insolubles en agua mediante mezcla con solventes orgánicos, cosolventes anfífilos y una mezcla de tensioactivo no iónico para proporcionar una formulación que, después de diluir en medios acuosos, proporciona nanopartículas tensioactivas en las que el ingrediente farmacéutico activo en agua se solubilice en el mismo.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición para la administración de ingredientes farmacéuticos activos en agua que comprende:

i) solventes miscibles en agua;

ii) cosolventes anfífilos;

iii) mezcla de tensioactivos que comprende una mezcla de tensioactivos hidrofílicos e hidrófobos no iónicos,

en la que el solvente miscible en agua comprende etanol y/o propilenglicol y/o polietilenglicol, y los cosolventes anfífilos comprenden dietilenglicol monoetiléter y/o 1,3-dimetilisorbida y/o N-metil-2-pirrolidona y la mezcla de tensioactivos no iónicos comprende una mezcla de uno o más aceites vegetales naturales o hidrogenados polioxietilenglicolados y uno o más productos de transesterificación de triacilglicéridos de aceites vegetales naturales y polialquilenglicoles.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un sistema de suministro de fármacos que comprende

i) proporcionar una solución de fármaco que comprende un fármaco insoluble en agua y un solvente orgánico miscible en agua para dicho fármaco insoluble en agua y un cosolvente anfifílico;

ii) proporcionar una composición de tensioactivo, un tensioactivo hidrofílico no iónico y un tensioactivo hidrófobo no iónico; y

5 iii) combinar dicha solución de fármaco y dicho sistema tensioactivo para proporcionar un sistema de administración de fármaco.

10 en la que el solvente miscible en agua comprende etanol y/o propilenglicol y/o polietilenglicol, y los cosolventes anfifílicos comprenden dietilenglicol monoetiléter y/o 1,3-dimetilisorbida y/o N-metil-2-pirrolidona y la mezcla de tensioactivos no iónicos comprende una mezcla de uno o más aceites vegetales naturales o hidrogenados polioxietilenglicolados y uno o más productos de transesterificación de triacilglicéridos de aceites vegetales naturales y polialquilenglicoles

En una realización preferida de la presente invención, el sistema de administración está sustancialmente libre de triacilglicéridos.

15 La invención por lo tanto proporciona un procedimiento para la administración de materiales de ingredientes farmacéuticos activos insolubles en agua que comprende disolver el ingrediente insoluble en agua en solventes orgánicos que tienen una afinidad de agua aceptable (por ejemplo, etanol o glicoles) y un cosolvente anfifílico (por ejemplo: dietilenglicol etiléter, DEGEE) para solubilizar el material insoluble en agua. Los tensioactivos hidrofílicos e hidrófobos se calientan, si es necesario, y se mezclan para formar una mezcla tensioactiva homogénea, esta mezcla homogénea se mezcla a continuación con la solución del ingrediente farmacéutico activo insoluble en agua para
20 proporcionar una formulación que, cuando se introduce en el TGI, forma espontáneamente dispersión de nanopartículas tensioactivas no iónicas.

25 La presente invención es aplicable a cualquier ingrediente farmacéutico activo insoluble en agua, o su combinación. Los compuestos se seleccionan, preferiblemente pero no exclusivamente, del grupo de compuestos inmunosupresores, fungicidas y virucidas. El grupo inmunosupresor está representado por undecapéptidos cíclicos N-metilados, y las macrólido lactonas representadas es decir por tacrolimus o sirolimus. El grupo fungicida se selecciona de triazoles, tales como cetoconazol, itraconazol, tioconazol; el grupo antiviral con actividad selectiva anti-VIH-1 representada por análogo de ciclosporina no inmunosupresor tal como SDZ NIM 811 e inhibidores de VIH como estavudina, didanosina y zidovudina y los modificadores de MDR representados por undecapéptidos N-metilados no inmunosupresores tales como SDZ 033- 243, SDZ-PSC-833 y 11-metil-leucina CsA.

30 La vitamina A y sus derivados sintéticos como la isotretinoína también son adecuados para este sistema de administración de fármacos.

La composición de la presente invención puede prepararse disolviendo primero el ingrediente activo insoluble en agua en un solvente orgánico tal como etanol, propilenglicol o polietilenglicol y un cosolvente anfifílico tal como DEGEE, dimetilisorbida o N-metil-2-pirrolidona, para formar una solución.

35 El solvente orgánico miscible en agua usado en la presente invención comprende alcoholes tales como etanol, propilenglicol y diversos polietilenglicoles y dimetil isosorbida (DMI) o N-metil-2-pirrolidona.

40 Los tensioactivos no iónicos hidrófobos e hidrofílicos se mezclan entre sí para formar una mezcla homogénea, la mezcla puede calentarse si es necesario. Los tensioactivos no iónicos se seleccionan por su equilibrio hidrófobo-lipofílico (HLB). El HLB no es una propiedad universal, ya que se basa exclusivamente en el porcentaje en peso de polioxietileno o poliol en la molécula de tensioactivo sin tener en cuenta su peso molecular, la naturaleza química de sus restos hidrófobos y lipofílicos, y las características estructurales de este último. Mediante el uso de valores de HLB como una guía aproximada, se consideran tensioactivos hidrofílicos aquellos compuestos que tienen un valor de HLB mayor que 10, particularmente de 12 a 17. De forma similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que tienen un valor de HLB menor que 10.

45 El tensioactivo no iónico hidrófobo es más soluble en aceite que en agua (tiene un HLB bajo). Los aceites vegetales esterilados transesterificados son particularmente adecuados.

50 Los ejemplos de aceites vegetales etoxilado transesterificados se obtienen del aceite de maíz y tienen un índice de ácido de menos de aproximadamente 2, un índice de saponificación de 155 a 175, un valor de HLB de 3 a 4 y un índice de yodo de 90 a 110 o de aceite de almendra y tiene un índice de acidez de aproximadamente 2, un índice de saponificación de 145 a 175, un índice de yodo de 60 a 90 y un HLB de 4.

El tensioactivo no iónico hidrófobo es más soluble en agua que en petróleo (tiene un HLB superior a 10). Los ejemplos son productos de reacción de un aceite de ricino natural o polietoxilado y óxido de etileno. El aceite de ricino etoxilado puede tener un contenido de óxido de etileno de 25 a 100 moles de óxido de etileno por molécula, preferiblemente de 35 a 60 moles de óxido de etileno por molécula. El aceite de ricino natural o polietoxilado puede

hacerse reaccionar con óxido de etileno en una proporción molar de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:60, con la eliminación opcional del componente polietoxilado de los productos.

5 Los aceites de ricino polietoxilados que tienen un índice de saponificación de aproximadamente 50 a 60, un índice de acidez menor que aproximadamente 1, un contenido de agua menor que aproximadamente 2 %, y n_D^{60} de aproximadamente 1,453 a 1,457 y un HLB de aproximadamente 12 a 16 son especialmente adecuados.

También son adecuados aceites de ricino polietoxilados con un peso molecular de aproximadamente 1,630, un índice de saponificación de aproximadamente 65 a 70, un índice de acidez de aproximadamente 2, un índice de yodo de aproximadamente 28 a 32, un HLB de 16 y un n_D^{25} de aproximadamente 1,471.

10 Finalmente, los productos correspondientes a un índice de saponificación de aproximadamente 40 a 50, un índice de acidez menor que aproximadamente 1, un índice de yodo de menos de aproximadamente 1, un contenido de agua de aproximadamente 4,5 a 5,5 %, un n_D^{25} de aproximadamente 1,453 a 1,457 y también se puede usar un HLB de aproximadamente 15 a 17.

La mezcla de tensioactivo no iónico preferida, de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más aceites vegetales etoxilados transesterificados combinados con uno o más aceites de ricino polietoxilados.

15 La formulación de acuerdo con la presente invención se prepara cuando la mezcla de tensioactivo no iónico se mezcla completamente con la solución del ingrediente activo en el solvente orgánico/cosolvente miscible en agua. Se ha encontrado que la formulación de la presente invención cuando se diluye con medios acuosos o fluidos gástricos forma una dispersión de nanopartículas tensioactivas no iónicas, preferiblemente por debajo de 50 nm, según se mide por el procedimiento divulgado en Pharmacopea Forum - 2001, vol 27 (4) página 2724.

20 Una ventaja de las realizaciones preferidas de la presente invención es que la formulación que contiene altos niveles de ingrediente farmacéutico activo insoluble en agua disuelto en el solvente/cosolvente miscible en agua, se puede diluir con agua para producir una dispersión termodinámicamente estable de nanopartículas de tensioactivo no iónico. Se ha encontrado que tales nanopartículas no tienen tendencia a separarse por fases en un amplio intervalo de temperaturas en un amplio intervalo de dureza del agua y un amplio intervalo de pH.

25 Por lo tanto, los inventores han descubierto que los ingredientes activos insolubles en agua, particularmente los ingredientes farmacéuticos disueltos en un solvente miscible en agua y un cosolvente anfifílico, pueden formar sistemas de administración deseables cuando se usan con la combinación de tensioactivos no iónicos hidrofílicos e hidrófobos.

30 Las realizaciones preferidas de la invención tienen la ventaja de permitir solubilizar y transportar un ingrediente farmacéutico activo insoluble en agua a través del entorno acuoso del TIG como una dispersión de nanopartículas tensioactivas no iónicas. El ingrediente insoluble en agua puede estar presente en el sistema en una cantidad en el intervalo de 0,001 % en peso a 15 % en peso, preferiblemente de 0,01 % en peso a 10 % en peso.

35 Se pueden añadir otros excipientes o aditivos a la formulación para mejorar la eficacia del ingrediente activo, para reducir los efectos secundarios y/o efectos tóxicos, para prolongar la duración del ingrediente activo en la circulación sistémica. También se pueden añadir ingredientes adicionales a la formulación que mejoran la estabilidad del ingrediente o formulación farmacéutica activa, tales como antioxidantes. Se pueden añadir otros ingredientes a la formulación, tales como colorantes, saborizantes, edulcorantes y similares para mejorar la receptividad y el cumplimiento por parte de pacientes u otros usuarios de las formulaciones.

40 La formulación de la presente invención se pretende básicamente para la aplicación oral de farmacéuticos, por ejemplo como solución, gelatina blanda y cápsula de gelatina dura, sin embargo, el sistema podría usarse para composiciones administradas tópicamente, por ejemplo en forma de crema, pasta, loción, gel, etc.

Ejemplos

45 La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos. Se entiende, sin embargo, que tales ejemplos se proporcionan solo a modo de ilustración, y la invención no pretende estar limitada por los ejemplos. La formulación con base en el sistema empleado en los ejemplos se puede formar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. En los ejemplos, la formulación se mezcló con agua en una proporción de formulación 1:50: agua para generar el sistema y medir el tamaño de partícula formado en agua. El tamaño de partícula se midió por el procedimiento divulgado en Pharmacopea Forum - 2001 vol 27 (4) página 2724.

50 El efecto de los diversos componentes sobre el tamaño promedio de partícula de la formulación cuando se mezcla con agua se resume en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 1

10 % de tioconazol se disuelve en etanol con agitación a temperatura ambiente y se mezcla con diferentes combinaciones de acuerdo con la Tabla 1. Como se evidente en la tabla, las partículas con un promedio de Z más bajo se obtuvieron cuando se usó la mezcla de 10 % de etanol, 10 % de DEGEE, 31,9 % de oleato de polietilenglicol

(PEG-Oleato) y 38 % de aceite de ricino polietoxilado polietoxilado. La omisión de aceite de ricino polietoxilado polietoxilado dio como resultado la formación de una emulsión con un tamaño de partícula de 450 nm. La omisión de DEGEE dio como resultado un aumento del 10 % del promedio de Z de partículas (compárese con la formulación completa que contiene DEGEE, Oleato de PEG, aceite de ricino polietoxilado).

5

Tabla 1

Triazol – Tioconazol				
Muestra ID	DEGEE (% p/p)	Oleato de PEG (% p/p)	Aceite de ricino polietoxilado (% p/p)	Promedio de Z (nm)
A	-----	35,0	35,0	46
B	35,0	-----	35,0	No medible
C	35,0	35,0	-----	450
D	10,0	31,9	38,0	41,5

Ejemplo 2

10

10 % de los undecapéptidos N-metil cíclicos, es decir CsA, CsC y CsG se solubilizaron en etanol seguido de mezcla con DEGEE, Oleato de PEG y aceite de ricino polietoxilado usado en el Ejemplo 1. Como se muestra en la Tabla 2, la fórmula se comportó de manera similar al tioconazol, formulación que proporciona un promedio de Z de partículas de 37,5 nm. Los resultados del tamaño de partícula fueron los mismos para los tres undecapéptidos cíclicos. Además del impacto sobre el tamaño de partícula, la presencia de DEGEE mejoró significativamente los parámetros tecnológicos de la formulación, especialmente su tolerancia al agua durante la producción de la cápsula de gelatina blanda.

15

Tabla 2

Undecapéptidos cíclicos N-metilados				
Muestra ID	DEGEE (% p/p)	Oleato de PEG (% p/p)	Aceite de ricino polietoxilado (% p/p)	Promedio de Z (nm)
F	-----	40,0	40,0	428
G	40,0	-----	40,0	183,1
H	40,0	40,0	-----	918,9
I	10,0	31,9	38,0	37,5

Ejemplo 3

20

Se disolvió 0,5 % de tacrolimus API en etanol y se mezcló con DEGEE, Oleato de PEG y aceite de ricino polietoxilado usado en el Ejemplo 1 de acuerdo con la Tabla 3, que proporciona partículas con un promedio de Z de 32 nm.

Tabla 3

Tacrolimus				
Muestra ID	DEGEE (% p/p)	Oleato de PEG (% p/p)	Aceite de ricino polietoxilado (% p/p)	Promedio de Z (nm)
J	15,5	31,9	38,0	32,0

Ejemplo 4

25

Se disolvió 0,1 % de sirolimus en etanol y se mezcló con DEGEE, Oleato de PEG y aceite de ricino polietoxilado usado en el Ejemplo 1 de acuerdo con la Tabla 4, que proporciona las partículas con un promedio Z de 35 nm.

Tabla 4

Sirolimus				
Muestra ID	DEGEE (% p/p)	Oleato de PEG (% p/p)	Aceite de ricino polietoxilado (% p/p)	Promedio de Z (nm)
E	15,0	31,9	38,0	35,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración de uno o más ingredientes farmacéuticos activos en agua que comprende:
 - i) uno o más solventes miscibles en agua;
 - 5 ii) uno o más cosolventes anfífilicos;
 - iii) mezcla de tensioactivos que comprende una mezcla de tensioactivos hidrofílicos e hidrófobos no iónicos, en la que el solvente miscible en agua comprende etanol y/o propilenglicol y/o polietilenglicol y el uno o más cosolventes anfífilicos comprenden dietilenglicol monoetiléter y/o 1,3 -dimetilisorbida y/o N-metil-2-pirrolidona y la mezcla de tensioactivos no iónicos comprende una mezcla de uno o más aceites vegetales naturales o hidrogenados
 - 10 polioxietilenglicolados y uno o más productos de transesterificación de triacilglicéridos de aceites vegetales naturales y polialquilenglicoles.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que está sustancialmente libre de triacilglicéridos.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que contiene una cantidad efectiva del ingrediente activo farmacéutico insoluble en agua o poco soluble en agua.
- 15 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cuando está en contacto con medios acuosos forma una dispersión transparente de nanopartículas con un tamaño por debajo de 100 nm.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que el ingrediente activo se selecciona de un triazol y/o derivados, un modificador de MDR, un inmunosupresor cíclico, undecapéptidos poli-N-metilados o lactonas macrólidas y/o sus derivados, agentes anti-virales y vitamina A y sus derivados.
- 20 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que los ingredientes activos insolubles en agua o poco solubles en agua están presentes en la cantidad de 0,001 % en peso a 20 % en peso, preferiblemente de 0,01 % en peso a 10 % en peso.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla de tensioactivos hidrofílicos e hidrófobos está presente en una cantidad de 55 a 95 % en peso en base al peso total de la composición.
- 25 8. Un procedimiento de preparación de un sistema de administración de fármacos que comprende
 - i) proporcionar una solución de fármaco que comprende un fármaco insoluble en agua y un solvente orgánico miscible en agua para dicho fármaco insoluble en agua y un cosolvente anfífilico;
 - ii) proporcionar una composición de tensioactivo, un tensioactivo hidrofílico no iónico y un tensioactivo hidrófobo no
 - 30 iónico; y
 - iii) combinar dicha solución de fármaco y dicho sistema tensioactivo para proporcionar un sistema de administración de fármaco.
- en el que dicho solvente orgánico miscible en agua se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida, etanol, glicerol, polipropilenglicol y polietilenglicol y dicha mezcla de tensioactivos comprende una mezcla de uno o
- 35 más aceites vegetales naturales o hidrogenados polioxietilenglicolados y uno o más productos de trans-esterificación de triacilglicéridos de aceites vegetales naturales y polialquilenglicoles .
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los ingredientes farmacéuticos activos se seleccionan de agentes antimicóticos seleccionados entre triazoles y/o sus derivados, inmunodepresores cíclicos, undecapéptidos poli-N-metilados o lactonas y/o derivados macrólidos, agentes antivirales, vitamina A y sus
- 40 derivados.