

# ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 5.

Tels.: (571) 6162051 - 6162061 -

Fax: (571) 6161

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00009714 00000004

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-12-04 16:09:15

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

As. 2308/P.

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 00-009.714

Solicitud de Patente a nombre de  
**NOVARTIS AG**

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 02 - 74,936 de noviembre 8, 2002, por la suma de \$318.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,



**JIMENA ESCOBAR URIBE**

C.C. 39.779.452 de usaquén

T.P. 68.228

Cod. 5376

JEU/ra.

2308

90  
98**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00009714 00000004

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-12-04 16:09:15

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

AL DE CAJA : 02 - 74,936  
NOVIEMBRE 8 DE 2002

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| TIPO PAGO              | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|------------------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ASOCIADOS CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 4796275  | 07/11/2002 | 6,729,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-----------------------------------|----------------|
| 85    | EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN | 318,000.00     |
|       | TOTAL :                           | \$ 318,000.00  |

SON: DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

91  
96 2005-04-21  
375

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Doctora  
JIMENA ESCOBAR URIBE  
(Apoderado)

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 00009714 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     | 12606    |
|        | Folios     | 021      |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**Documentos estudiados:**

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 3 a 39) y las reivindicaciones 1 a 18 (Folios: 81 a 84).

La presente solicitud reivindica prioridad británica N° GB9903547.9 de 16 de febrero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

**Objeto de invención:**

La presente solicitud se titula: "Composición farmacéutica espontáneamente dispensable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina".

El objeto de la presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas en donde un agente activo es N-benzoil-estaurosporina, como se da a conocer, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos US 5093330 y sus equivalentes.

Según la descripción, la patente US 5093330 da a conocer específicamente dos formulaciones de tabletas basadas en mezclas de almidón/lactosa en la presencia de sílice coloidal, talco y estearato de magnesio y una formulación de cápsula basada en talco y sílice coloidal. Hemos encontrado que la N-benzoil-estaurosporina presenta dificultades altamente específicas en relación con la administración en general, y con las composiciones farmacéuticas en particular, incluyendo problemas con biodisponibilidad del fármaco y variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes, por ejemplo con respecto a la patente US 5093330. Hemos encontrado que es muy lipofílica y prácticamente insoluble en agua, en los fluidos gástricos e intestinales simulados. Esta baja solubilidad excepcional de la sustancia activa necesitaba un desarrollo de una forma de dosificación no convencional.

De acuerdo con la presente solicitud, ahora se ha encontrado una manera que se pueden obtener composiciones farmacéuticas estables con N-benzoil-estaurosporina, que tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes, y una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter- e intra-sujetos, por ejemplo con respecto a la patente US 5093330. Se ha demostrado que las composiciones De acuerdo con la presente solicitud pueden hacer posible una dosificación de N-benzoil-estaurosporina efectiva, con una mejora concomitante, así como una variabilidad reducida de los niveles de resorción/biodisponibilidad para y entre los pacientes individuales. Se ha encontrado que estas composiciones pueden contener N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin exhibir precipitación del agente activo.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 39/4.

#### **Claridad de la solicitud:**

*El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

*Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."*

De acuerdo con lo anterior, la reivindicación 1 (folio: 81) es muy general, y comprende frases que son ambiguas y poco claras tal como: "espontáneamente dispersable", no se sabe por ejemplo el tiempo de dispersión, ni los componentes que hacen que haya dispersión. Además, el título de la solicitud es también muy general y no se comprende lo que se quiere decir con el término "dispensable".

#### **Excepciones de Patentabilidad:**

*El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."*

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 14 a 18 (Folios: 83 y 84), que se refieren a un método de tratamiento para tratar sujetos que necesiten terapia con N-

benzoil-estaurosporina, no es (son) patentable(s).

### Determinación del estado de la técnica:

*El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

*Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".*

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 16/02/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

| Nº | Documento  | Título                                                                         | Fecha de Publicación |
|----|------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | US 5726164 | Nanosuspensions for intravenous administration                                 | 10 de marzo de 1998  |
| 2  | EP 0657164 | Pharmaceutical compositions containing staurosporine derivatives               | 14 de junio de 1995  |
| 3  | ES 2098180 | Una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina | 16 de abril de 1997  |

### Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

*El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

### Evaluación de Nivel Inventivo:

*El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la*

*materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00009714 menciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina.

El documento **US 5726164** (folios: 104 a 107) menciona nanosuspensiones de administración vía intravenosa que contiene N-benzoil-estaurosporina y se encuentra en un medio dispersable, que comprende un componente hidrofílico y un tensoactivo, tal como se dice en la presente solicitud.

El documento **EP 0657164** (folios: 108 a 111) menciona una composición farmacéutica que comprende una solución o dispersión de una estaurosporina, entre las cuales está la N-benzoil-estaurosporina, en un polialquilen glicol glicérido que pueden ser mezclas de ácidos grasos saturados de C<sub>8-18</sub>.

El documento **ES 2098180** (folios: 112 a 119) menciona microemulsiones orales de un antibiótico que comprenden un tensoactivo que puede ser un polioxietileno y un componente hidrofílico que puede ser un propilenglicol.

En estos tres documentos se puede apreciar que ya son conocidas las dispersiones de N-benzoil-estaurosporina donde se emplea como medio dispersante agentes tensoactivos empleados convencionalmente tales como los "tween" y agentes hidrofílicos tales como los derivados de glicol. Asimismo, también es conocido el empleo de agentes lipofílicos para el mencionado medio dispersante.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

#### **Evaluación de la Aplicación Industrial:**

*El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".*

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

109  
101

This invention relates to pharmaceutical compositions, particularly pharmaceutical compositions comprising a staurosporine as active ingredient.

US Patent 5 093 330 describes staurosporine and N-substituted derivatives thereof as pharmaceuticals for use in tumour inhibition and inflammation inhibition, for antibacterial use and for use in combating arterio-

Many staurosporines have low solubility in water. For example, N-benzoylstaurosporine, an especially preferred compound, has a solubility of less than 0.1 mg/litre. The staurosporines have been found to have low or negligible bioavailability.

The formulation of an orally administrable preparation has proved problematic since formulation with materials which are conventionally used to improve bioavailability, including materials in which the staurosporines are soluble, has negligible or no effect on bioavailability.

It has now been found that by dispersing a staurosporine active ingredient in a saturated polyglycolised glyceride, i.e. a polyalkylene glycol-modified saturated fatty acid glyceride, bioavailability can be considerably increased and orally administrable formulations can be prepared.

Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a solution or dispersion of a staurosporine active ingredient in a saturated polyalkylene glycol glyceride.

The staurosporine active ingredient may be any of those described in US Patent No. 5093330. Preferred compounds are N-acylstaurosporines including N-benzoylstaurosporine, N-(3-nitrobenzoyl)staurosporine, N-(3-fluorobenzoyl)staurosporine, N-trifluoroacetylstaurosporine, N-phenylcarbamoylstaurosporine, N-(3-carboxypropionyl)staurosporine, N-methylaminothiocarbonylstaurosporine, N-tert-butoxycarbonylstaurosporine, N-(4-carboxybenzoyl)staurosporine, N-(3,5-dinitrobenzoyl)staurosporine, N-(2-aminoacetyl)staurosporine, N-alanylstaurosporine and their pharmaceutically acceptable salts. An especially preferred active ingredient is N-benzoylstaurosporine.

The saturated polyalkylene glycol glyceride may be, for example, a mixture of glyceryl and polyethylene glycol esters of one or more long chain saturated fatty acids, usually C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturated fatty acids. The acid component of such esters may be, for example, caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid or a mixture of two or more thereof. The polyethylene glycol component of such esters generally has a molecular weight of 200 to 2000, preferably 1000 to 1800, especially 1400 to 1600. The glycerides, i.e. the glycol-modified glycerides, are usually mixtures of mono, di and triglycerides and polyethylene glycol mono and diesters.

Preferred polyalkylene glycol glycerides are those having a high Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) value. Further preferred are glycerides which are mixtures of esters of one or more C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturated fatty acids with glycerol and a polyethylene glycol having a molecular weight of 1000 to 2000, preferably 1200 to 1800, especially 1400 to 1600. An especially preferred material is available commercially from Gattefossé as Gelucire 44/14; this is a mixture of esters of C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturated fatty acids with glycerol and a polyethylene glycol having a molecular weight of about 1500, the specifications for the composition of the fatty acid component being, by weight, 4-10% caprylic acid, 3-9% capric acid, 40-50% lauric acid, 14-24% myristic acid, 4-14% palmitic acid and 5-15% stearic acid.

The saturated polyalkylene glycol glycerides are either commercially available or may be prepared by known procedures. For example they may be obtained by partial alcoholysis of hydrogenated vegetable oils using the polyalkylene glycol, or by esterification of the saturated fatty acid, or mixture of such acids, using glycerol and the polyalkylene glycol.

In compositions of the invention, the staurosporine active ingredient is generally present in an amount from 1 to 30%, preferably 5 to 25%, especially 10 to 20%, by weight of the composition.

The compositions of the invention may also contain carriers or adjuncts as those described in US Patent No. 5 093 330 or other conventional excipients. For oral administration, the composition may be contained in capsules, usually hard capsules of gelatin or soft capsules of gelatin mixed with a plasticiser such as glycerol or sorbitol, or may be used as a dispersion in an aqueous medium, such as water, saline solution or a mixture of water with another, water-miscible, pharmaceutically acceptable solvent, for example in an amount of 0.5 to 70, preferably 5 to 50% by weight, optionally together with a preservative, for example a conventional preservative such as a benzoate, particularly an ester of p-hydroxybenzoic acid such as the methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl or benzyl ester thereof or the sodium salt of the ester and other excipients such as dispersing agents and suspending agents.

The present invention also provides a method of preparing a pharmaceutical composition as hereinbefore described which comprises melting a saturated polyalkylene glycol glyceride, mixing a staurosporine active ingredient with the molten glyceride and allowing the resulting mixture to solidify.

The glyceride is conveniently melted by heating to a temperature 10 to 20°C above its melting point before addition of the staurosporine active ingredient as a powder. Optional excipients may be added to the molten

110  
102

mixture.

When a composition of the invention is to be administered in capsules, for example orally, the liquid mixture of the staurosporine active ingredient and glyceride may be poured into hard capsules or injected into soft capsules and allowed to solidify therein. Alternatively, the solid solution or solid dispersion obtained on cooling the liquid mixture of the staurosporine active ingredient and glyceride may be remelted for introduction into capsules. The capsules may contain, for example, from 1mg to 250mg of the staurosporine active ingredient.

When a composition of the invention is to be administered as a dispersion in an aqueous medium, e.g. water, a saline solution or mixture of water with a water-miscible pharmaceutically acceptable solvent, the solid solution or solid dispersion obtained on cooling the liquid mixture is conveniently broken up and dispersed in the aqueous medium by stirring or by ultrasonication.

The compositions of the invention may be used in the treatment of the indications hereinbefore described. The compositions may be administered in prophylactically or curatively effective amounts. For example, compositions containing daily doses of 1 to 1000mg of the active ingredient may be administered to warm-blooded animals having a body weight of about 70kg. The compositions are particularly useful in the treatment of cancer.

The invention is illustrated by the following Examples, in which parts are by weight.

#### Example 1

Gelucire 44/14 (82 parts) is melted by heating to 60°C. Powdered N-benzoylstaurosporine (18 parts) is added to the molten material. The resulting mixture is homogenised and the dispersion obtained is introduced into hard gelatin capsules of different size, so that some contain a 25mg dosage and others a 75mg dosage of the staurosporine. The resulting capsules are suitable for oral administration.

#### Example 2

Gelucire 44/14 (86 parts) is melted by heating to 60°C. Powdered N-benzoylstaurosporine (14 parts) is added to the molten material. The mixture is homogenised and the dispersion obtained is introduced into hard gelatin capsules of different size, so that some contain a 25mg dosage and others a 75mg dosage of the staurosporine. The resulting capsules are suitable for oral administration.

#### Example 3

The bioavailability of N-benzoylstaurosporine dispersed in Gelucire 44/14 is tested as follows:

Dosages of 100mg of N-benzoylstaurosporine dispersed in 500mg of Gelucire 44/14 are administered orally in size O gelatine capsules to two healthy random bred pedigree male beagle dogs weighing 10-15kg.

Blood samples (4ml) are collected from each dog prior to administration and at various time intervals after administration. Each sample is immediately centrifuged and the separated plasma is protected from light, frozen and stored in the dark at -20°C until analysed. The concentration of N-benzoylstaurosporine in each plasma sample is determined by high performance liquid chromatography using UV detection. The results are as follows:

| Time (hours) | Concentration of N-benzoylstaurosporine in Plasma ( $\mu$ mol/l) |       |
|--------------|------------------------------------------------------------------|-------|
|              | Dog 1                                                            | Dog 2 |
| 0            | 0                                                                | 0     |
| 1            | 0.27                                                             | 0.23  |
| 2            | 0.38                                                             | 0.30  |
| 3            | 0.36                                                             | 0.45  |
| 4            | 0.31                                                             | 0.41  |
| 6            | 0.27                                                             | 0.40  |
| 8            | 0.24                                                             | 0.28  |

149  
103

## Claims

1. A pharmaceutical composition comprising a solution or dispersion of a staurosporine active ingredient in a saturated polyalkylene glycol glyceride.
2. A composition according to claim 1, in which the staurosporine active ingredient is N-benzoylstaurosporine.
3. A composition according to claim 1 or 2, in which the glycol glyceride is a mixture of glyceryl and polyethylene glycol esters of one or more C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturated fatty acids.
4. A composition according to claim 3, in which the glycol glyceride is a mixture of esters of one or more C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturated fatty acids with glycerol and a polyethylene glycol having a molecular weight of 1000 to 2000.
5. A composition according to claim 4, in which the polyethylene glycol has a molecular weight of 1400 to 1600.
6. A composition according to any of the preceding claims, in which the staurosporine active ingredient is present in an amount of 1 to 30% by weight of the composition.
7. A composition according to claim 6, in which the staurosporine active ingredient is present in an amount of 10 to 20% by weight of the composition.
8. A composition according to any of the preceding claims contained in a capsule.
9. A composition according to any of claims 1 to 7 as a dispersion in an aqueous medium.
10. A composition according to claim 9, in which the dispersion contains 0.5 to 70% by weight of the composition.
11. A method of preparing a pharmaceutical composition which comprises melting a saturated polyalkylene glycol glyceride as specified in any of claims 3 to 5, mixing a staurosporine active ingredient as specified in claim 1 or 2 with the molten glyceride and allowing the resulting mixture to solidify.
12. A method according to claim 11, in which the staurosporine active ingredient is used in an amount specified in claim 6 or 7.



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



142  
104

⑪ N.º de publicación: **ES 2 098 180**

⑫ Número de solicitud: **9401166**

⑬ Int. Cl.º: **A61K 9/107**

**A61K 9/48**

**A61K 31/71**

⑭

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **26.05.94**

⑯ Prioridad: **27.05.93 GB 9310974**  
**05.10.93 GB 9320463**

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.97**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **16.04.97**

⑲ Solicitante/s: **Sandoz AG**  
**Lichtstrasse 35**  
**CH-4002 Basle, CH**

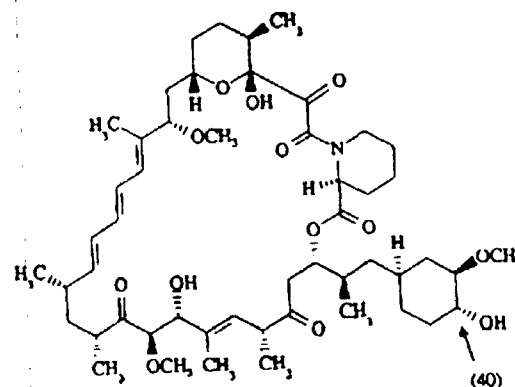
⑳ Inventor/es: **Fricker, Gerd;**  
**Haeblerlin, Barbara;**  
**Meinzer, Armin y**  
**Vonderscher, Jacky**

㉑ Agente: **Hernández Covarrubias, Arturo**

㉒ Título: **Una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina.**

㉓ Resumen:

Una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina, en forma de un preconcentrado de emulsión o un preconcentrado de micro-emulsión, para administración por vía oral. El vehículo del compuesto de rapamicina incluye una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un tensioactivo. La composición es estable y dispone de una elevada eficiencia de absorción.



ES 2 098 180 A1

113  
105

compuestos se describen en un gran número de publicaciones, por ejemplo, EP 184162, EP 315973, EP 323042, EP 423714, EP 427680, EP 465426, EP 474126, WO 91/13889, WO 91/19495, EP 484936, EP 532088, EP 532089, WO 93/5059 y similares. Se sabe poco de las características biofarmacéuticas de tales compuestos. Estos compuestos se llaman colectivamente "compuestos FK506" en esta especificación.

Ahora se ha descubierto el hecho sorprendente que se pueden obtener composiciones estables que contienen macrólidos y disponen de una alta eficacia de absorción, mediante formulaciones de macrólido en ciertos vehículos.

Por consiguiente, esta invención proporciona una composición farmacéutica que consiste de un macrólido y un vehículo que consiste de una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un tensioactivo.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que consiste de un agente activo administrable por vía oral, aparte de una ciclosporina, y un vehículo de un preconcentrado de micro-emulsión para él, que consiste de

i) el producto de una reacción entre el aceite de ricino y el óxido de etileno,

ii) un producto de la transesterificación de un aceite vegetal y glicerol que consiste principalmente de los mono-, di- y triglicéridos del ácido linoléico o ácido oléico, o un aceite vegetal polioxialquilado,

iii) 1,2 propilen glicol y

iv) etanol.

La composición farmacéutica es estable y resulta en una eficacia de absorción alta y uniforme que es sorprendente, cuando se la administra por vía oral. Por lo tanto, se puede administrar el macrólido en dosis más bajas, lo que alivia los problemas de toxicidad. Por ejemplo, en un ensayo en que se administraron las composiciones farmacéuticas a animales por vía oral, las composiciones farmacéuticas resultaron en biodisponibilidades altas. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas tienen características muy sorprendentes que ofrecen ventajas muy importantes.

Preferiblemente, la composición está en la forma de un "preconcentrado de micro-emulsión" o de un "preconcentrado de emulsión", particularmente del tipo que produce micro-emulsiones o emulsiones del tipo aceite-en-agua. Sin embargo, la composición puede estar en la forma de una micro-emulsión o emulsión que además contiene una fase acuosa; preferiblemente agua.

En esta especificación, se define un "preconcentrado de micro-emulsión" como una formulación que espontáneamente forma una micro-emulsión en un medio acuoso, por ejemplo en agua o en los jugos gástricos después de una aplicación por vía oral.

Una "micro-emulsión" es una dispersión coloidal no opaca o en gran parte no opaca, que se forma espontáneamente o en gran parte espontáneamente cuando sus componentes hacen contacto. Una micro-emulsión tiene estabilidad termodinámica y contiene partículas dispersadas de un tamaño de menos de 2000 Å aproximadamente. Generalmente, las micro-emulsiones consisten de gotitas o partículas con un diámetro de menos de 1500 Å aproximadamente, típicamente, entre 30 y 1000 Å. Se puede encontrar una característica adicional en la aplicación de la patente británica 2 222 770 A; la revelación de la cual se presenta aquí como referencia.

Un "preconcentrado de emulsión" se define en esta especificación con una formulación que espontáneamente forma una emulsión en un medio acuoso, por ejemplo, en agua o en los jugos gástricos después de una aplicación por vía oral.

La emulsión que se forma es opaca, tiene estabilidad termodinámica y contiene gotitas dispersadas de un tamaño de más de 100 nm aproximadamente, generalmente más de 200 nm aproximadamente. A menudo, se obtienen distribuciones de tamaño bimodales. Los preconcentrados de emulsión son preferiblemente del tipo que proporciona emulsiones aceite -en-agua.

Una "composición farmacéutica" significa una composición en que los componentes o ingredientes individuales mismos son farmacéuticamente aceptables y, cuando se anticipa una forma particular de administración, son adecuados o aceptables para esta forma de administración.

La fase lipofílica puede formar un 10 a 85 % por peso del vehículo; preferiblemente 15 a 70 % por peso, más preferiblemente 20 a 60 %, y aún más preferiblemente 25 % aproximadamente por peso.

El tensioactivo puede formar un 5 a 80 % por peso del vehículo; preferiblemente 10 a 70 % por peso, más preferiblemente 20 a 60 %, y aún más preferiblemente 40 % aproximadamente por peso.

La fase hidrofílica puede formar un 10 a 50 % por peso del vehículo; preferiblemente 15 a 40 % por peso, más preferiblemente 20 a 35 %, y aún más preferiblemente 30 % aproximadamente por peso.

El macrolido está presente preferiblemente a una concentración de 1 a 15 % por peso de la composición; más preferiblemente entre 2 y 10 %.

El macrolido puede ser rapamicina o un derivado O-sustituido en el que el hidróxido en la posición 40 de la fórmula indicada arriba se sustituye por  $-OR_1$ , en el cual  $R_1$  es hidróxialquilo, hidroalcoxialquilo, acilaminoalquilo, y aminoalquilo; por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina. Estos derivados O-sustituidos se pueden producir reaccionando rapamicina (o dihidro o deoxirapamicina) con un radical orgánica ligado a un grupo de salida (por ejemplo,  $RX$  en que  $R$  es el radical orgánico que se desea como O-sustituyente, como son un alquilo, alilo o benzilo, y  $X$  es un grupo de salida como  $CCl_3C(NH)O$  o  $CF_3SO_3$ , bajo condiciones de reacción adecuadas. Las condiciones pueden ser ácidas o neutras, por ejemplo, en la presencia de un ácido como el ácido trifluorometanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido p-toluensulfónico o sus sales de piridinio o piridinio sustituido correspondientes, cuando  $X$  es  $CCl_3C(NH)O$ , o en la presencia de una base como la piridina, una piridina sustituida, diisopropiletilamina o pentametilpiridina cuando  $X$  es  $CF_3SO_3$ .

Un compuesto preferido es 40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina (que en adelante se llamará el compuesto A), según se revela en PCT/EP/93/02604.

Ejemplos de los compuestos de la clase FK 506 son los indicados arriba. Incluyen, por ejemplo, FK 506, ascomicina y otros compuestos que ocurren naturalmente. También incluyen productos químicos sintéticos.

Se revela un compuesto preferido de la clase FK 506 en EP 427 680, por ejemplo, Ejemplo No. 66a. Se revelan otros compuestos preferidos en EP 465 426.

Se puede seleccionar la fase hidrofílica entre Transcutol (que tiene la fórmula  $C_2H_5[O-(CH_2)_2]_2-OH$ , Glicofulol (también conocido con el nombre alcohol tetrahidrofurfurílico polietilén glicol éter) y 1,2-propilén glicol, o mezclas de ellos, y preferiblemente 1,2-propilén glicol. La fase hidrofílica puede incluir componentes hidrofílicos adicionales, por ejemplo alcoholes bajos como el etanol. Generalmente, estos co-componentes estarán presentes reemplazando parcialmente a otros componentes de la fase hidrofílica. Aunque el uso de etanol en las composiciones no es esencial, se ha descubierto que es especialmente ventajoso cuando se han de fabricar las composiciones en una forma encapsulada con gelatina blanda. Esto se debe a que se mejoran las características de almacenamiento, reduciéndose especialmente el riesgo de que se precipite la rapamicina después del procedimiento de encapsulación. Se puede extender así la caducidad usando etanol u otro componente similar como un ingrediente adicional de la fase hidrofílica. El etanol puede ser entre 0 a 60 % por peso de la fase hidrofílica; preferiblemente 20 a 55 % por peso y aún más preferiblemente 40 a 50 % por peso aproximadamente. También se pueden incluir en la fase hidrofílica, pequeñas cantidades de polietilén glicoles líquidos.

Los componentes preferidos de la fase lipofílica son los triglicéridos de ácido graso de cadena media, mono-, di- y tri-glicéridos mixtos y aceites vegetales etoxilados transesterificados.

Los triglicéridos de ácido graso de cadena media convenientes son los que se conocen y están disponibles comercialmente con las marcas comerciales Miglyol, Captex, Myritol, Capmul, Captex, Neobee y Mazol; el más preferido es Miglyol 812. Se describen estos triglicéridos en Fiedler, H.P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, tercera edición revisada y ampliada (1989), el contenido del cual se incorpora aquí como referencia.

Los mono-, di- y tri-glicéridos mixtos preferiblemente constan de mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos de ácido grasos  $C_{12-20}$ , especialmente mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos  $C_{16-18}$  mezclados. El componente de ácido graso de las mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos pueden ser de residuos de ácidos grasos saturados y no saturados. Sin embargo, consistirán principalmente de residuos de ácidos grasos

415  
107

no saturados; particularmente residuos de ácidos grasos  $C_{18}$ . Convenientemente los mono-, di- y triglicéridos mixtos constarán de al menos 60 %, preferiblemente al menos 75 %, y aún más preferiblemente al menos 85 % por peso de mono-, di- y triglicéridos de un ácido graso no saturado  $C_{18}$  (por ejemplo, ácido linolénico, linoléico y oleico). Convenientemente, los mono-, di- y triglicéridos comprenderán menos del 20 %, por ejemplo 15 % o 10 % por peso o menos de los mono-, di- y triglicéridos de un ácido graso saturado (por ejemplo, ácido palmítico y esteárico).

Los mono-, di- y triglicéridos mixtos constan preferible y principalmente de mono- y diglicéridos; por ejemplo, los mono- y diglicéridos comprenderán al menos el 50 %, más preferiblemente al menos 70 % basado en el peso total de la fase lipofílica. Más preferiblemente los mono- y diglicéridos comprenderán al menos 75 % (por ejemplo, aproximadamente 80 % o 85 % por peso de la fase lipofílica).

Los monoglicéridos preferiblemente comprenden aproximadamente 25 a aproximadamente 50 % del peso total de la fase lipofílica, de los mono-, di- y triglicéridos mixtos. Más preferiblemente hay presente entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 40 % (por ejemplo, 35 a 40 %) de monoglicéridos.

Los diglicéridos preferiblemente comprenden aproximadamente 30 a aproximadamente 60 % del peso total de la fase lipofílica, de los mono-, di- y triglicéridos mixtos. Más preferiblemente hay presente entre aproximadamente 40 hasta aproximadamente 55 % (por ejemplo, 48 a 50 %) de diglicéridos.

Los triglicéridos convenientemente comprenden un mínimo de 5 % aproximadamente pero menos de 25 % aproximadamente basado en el peso total de la fase lipofílica, de los mono-, di- y triglicéridos mixtos. Más preferiblemente hay presente entre aproximadamente 7,5 % hasta aproximadamente 15 % (por ejemplo, 9 a 12 %) de triglicéridos.

Se pueden preparar los mono-, di- y triglicéridos mixtos mezclando mono-, di- y triglicéridos individuales en una proporción relativa conveniente. Sin embargo, pueden comprender los productos de la transesterificación de aceites vegetales, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de melocotón, aceite de palma, o preferiblemente, aceite de maíz, aceite de girasol o aceite de alazor, y el más preferible de todos, el aceite de maíz, con glicerol.

Tales productos de transesterificación generalmente se obtienen calentando el aceite vegetal elegido con glicerol, a una temperatura elevada en la presencia de un catalizador apropiado en una atmósfera inerte y con agitación continua (por ejemplo, en un reactor de acero inoxidable) para realizar la transesterificación o glicerólisis. Además de los componentes mono-, di- y triglicéridos, los productos de la transesterificación generalmente contienen pequeñas cantidades de glicerol libre. La cantidad de glicerol libre presente es preferiblemente menos de 10 %, más preferiblemente menos de 5 %, y aún más preferiblemente 1 a 2 % por peso aproximadamente basado en el peso total de glicerol libre más los mono-, di- y triglicéridos.

Preferiblemente, primero se extrae parte del glicerol para obtener un "lote en gran parte libre de glicerol" cuando se han de preparar cápsulas blandas de gelatina.

Los productos de la transesterificación del aceite de maíz y el glicerol proporciona mono-, di- y triglicéridos que son especialmente adecuados. Un ejemplo de un producto glicerídico mixto adecuado es un producto de transesterificación comercialmente disponible con el nombre comercial MAISINE. Este producto consiste principalmente de mono-, di- y triglicéridos de los ácidos linoléico y oleico, con cantidades menores de mono-, di- y triglicéridos de los ácidos palmítico y esteárico (el aceite de maíz mismo consiste de componentes de aproximadamente 56 % por peso de ácido linoléico, 30 % de ácido oleico, aproximadamente 10 % de ácido palmítico y aproximadamente 3 % de ácido esteárico. Las características físicas del MAISINE (disponible de la compañía Etablissements Gattefossé, de 36, Chemin de Genas, P.O. Box 603, 69804 Saint-Priest, Cedex (Francia), son: hasta 10 % (típicamente 3,9 a 4,9 % o, en "lotes en gran parte libres de glicerol" aproximadamente 0,2 %) de glicerol libre; aproximadamente 35 % (típicamente 30 a 40 %, o en "lotes en gran parte libres de glicerol", aproximadamente 32 a 36 %, por ejemplo, 36 %) de mono-glicéridos; aproximadamente 50 % (o en "lotes en gran parte libres de glicerol", aproximadamente 46 a 48 %) de di-glicéridos; aproximadamente 10 % (o en "lotes en gran parte" libres de glicerol", aproximadamente 12 a 15 %) de tri-glicéridos; y aproximadamente 1 % de ácido oleico libre.

Características físicas adicionales de MAISINE son: índice de acidez de aproximadamente 2, índice de yodo aproximadamente entre 85 a 105, índice de saponificación aproximadamente entre 150 a 175 (Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe", tercera edición revisada y ampliada (1989), Tomo 2, pág. 768). El contenido de ácido graso del MAISINE es típicamente: aproximadamente 11 % de ácido palmítico; apro-

transesterificación de un glicérido C<sub>12-18</sub> y un polietilen glico, tiene un punto de fusión entre 35 a 40°C. aproximadamente, un índice de acidez de menos de 2 aproximadamente, un índice de saponificación entre 185 y 200, y un índice de menos de 3 aproximadamente). El aceite vegetal etoxilado transesterificado preferido es LABRAFIL M 2125 CS que se puede obtener, por ejemplo, de Gattefossé, Saint-Priest, Cedex (Francia).

Los siguientes son ejemplos de tensioactivos convenientes:

i) los productos de una reacción entre el aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno. Se puede reaccionar el aceite de ricino natural o hidrogenado con óxido de etileno en una relación molar entre 1:35 y 1:60 aproximadamente, con extracción optativa del componente de polietilen glicol de los productos. Varios tensioactivos similares estan disponibles comercialmente. Los aceites de ricino polietilen glicol-hidrogenados con la marca comercial CREMOPHOR son especialmente aptos. El CREMOPHOR RH 40 es particularmente apto, y tiene un índice de saponificación de 50 a 60 aproximadamente, un índice de acidez menos de 1 aproximadamente, un contenido de agua (Fischer) menos de 2% aproximadamente, un  $n_D^{60}$  entre 1,453 a 1,457, y un HLB (equilibrio hidro-lipofílico) entre 14 y 16 aproximadamente; y CREMOPHOR RH 60 que tiene un índice de saponificación de 40 a 50 aproximadamente, un índice de acidez menos de 1 aproximadamente, un índice de yodo de menos de 1 aproximadamente, un contenido de agua (Fischer) entre 4,5 y 5,5% aproximadamente, un  $n_D^{60}$  entre 1,453 a 1,457, y un HLB entre 15 y 17 aproximadamente. Un producto especialmente preferido de esta clase es el CREMOPHOR RH 40. También aptos son los polietilen glicol aceites de ricino disponibles con el nombre comercial CREMOPHOR EL, que tiene un peso molecular (por osmometría de vapor) de 1630 aproximadamente, un índice de saponificación entre 65 a 70 aproximadamente, un índice acidez de 2 aproximadamente, un índice de yodo de entre 28 y 32 aproximadamente, y un  $n_D^{25}$  de 1,471 aproximadamente. También se pueden usar los productos similares o idénticos disponibles con la marca comercial NIKKOL (por ejemplo, NIKKOL HCO-40 y HCO-60), MAPEG (por ejemplo, MAPEG CO-40h), INCROCAS (por ejemplo, INCROCAS 40) y TAGAT (por ejemplo, TAGAT RH 40). Estos tensioactivos se describen en mayor detalle en Fiedler, *loc. cit.*

ii) Esteres de polioxietilen-sorbitan ácidos grasos, por ejemplo, los ésteres mono- y trilaúril, palmitil, estearil y oleil del tipo conocido y disponible comercialmente con la marca comercial TWEEN (Fiedler, *loc. cit.* pág. 1300-1304) incluyendo los productos TWEEN

20[polioxietilen (20) sorbitanmonolaurato],

21[polioxietilen (4) sorbitanmonolaurato],

40[polioxietilen (20) sorbitanmonopalmitato],

60[polioxietilen (20) sorbitanmonoestearato],

65[polioxietilen (20) sorbitanmonotriestearato],

80[polioxietilen (20) sorbitanmonooleato],

81[polioxietilen (5) sorbitanmonooleato],

85[polioxietilen (20) sorbitanmonotrioleato],

Productos especialmente preferidos de esta clase son el TWEEN 40 y el TWEEN 80.

iii) Esteres de polioxietilen ácidos grasos, por ejemplo, ésteres de polioxietilen ácidos esteárico del tipo conocido y disponible comercialmente con la marca comercial MYJR (Fiedler, *loc. cit.*, 2, pág. 834-835). Un producto especialmente preferido de esta clase es MYJR 52 con una  $D^{25}$  de 1,1 aproximadamente, un punto de fusión de 40 a 44°C aproximadamente, un valor HLB de 16,9 aproximadamente, un índice de acidez entre 0 y 1 aproximadamente y un índice de saponificación de entre 25 y 35 aproximadamente.

iv) Copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloque, por ejemplo, del tipo conocido y disponible comercialmente con las marcas comerciales PLURONIC, EMKALYX Y POLOXAMER (Fiedler, *loc. cit.*, 2, pág. 959). Un producto especialmente preferido de esta clase es PLURONIC 68 con un punto de fusión de 52°C aproximadamente, y un peso molecular entre 6800 y 8975. Otro producto preferido de esta clase es POLOXAMER 188.

v) Dioctilsulfosuccinato o di[2-etilhexil]-succinato (Fiedler, *loc. cit.*, 1, pág. 107-108).

vi) Fosfolípidos, especialmente lecitinas (Fiedler, *loc. cit.*, 2, pág. 943-944). Lecitinas especialmente aptas incluyen las lecitinas de soja.

117  
109

resistencia multi-droga. La resistencia multi-droga es especialmente problemática en los pacientes con cáncer y SIDA que no responden a la quimioterapia convencional debido a que la medicación es expulsada de las células por las Pgp. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas son útiles para mejorar la eficacia de los otros agentes quimioterápicos para el tratamiento y control de la resistencia multi-droga en condiciones como el cáncer resistente a drogas múltiples y el SIDA resistente a drogas múltiples.

Los compuestos de rapamicina también presentan actividad antifungal y contra los tumores, y por lo tanto se puede usar las composiciones farmacéuticas como agentes anti-fungales y contra los tumores.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para la producción de una composición farmacéutica definido de la manera indicada arriba, que consiste en preparar una mezcla íntima de (1) una fase hidrofílica; (2) una fase lipofílica; y (3) un tensioactivo, y añadiendo el compuesto de la clase macrolido. Cuando es necesario, se puede preparar la composición en una forma de dosis unitaria, por ejemplo introduciendo la composición en cápsulas de gelatina.

Opcionalmente, se pueden mezclar otros componentes o aditivos, especialmente un co-componente de la fase hidrofílica, por ejemplo, etanol, con los componentes (1), (2) y (3) o con, o después de añadir, el macrolido.

Se puede combinar la composición con suficiente agua o con suficiente de un medio solvente acuoso, de modo que se obtiene una micro-emulsión o una emulsión.

El contenido de todas las referencias a que se refiere arriba, especialmente los compuestos que se presentan como ejemplos, se incorporan aquí, por referencia, y cada uno de los compuestos presentados como ejemplos pueden ser usados como una macrolido en los ejemplos que se presentan a continuación.

Los siguientes ejemplos sirven para demostrar composiciones en forma de dosis unitarias, aptas para uso, por ejemplo, para la prevención del rechazo de trasplantes o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, cuando se administra 1 a 5 dosis unitarias por día. Los ejemplos descritos se refieren específicamente a la rapamicina pero se pueden obtener composiciones equivalentes utilizando cualquier otro macrolido.

#### Ejemplo 1

*Se prepara aceite de maíz transterificado con glicerol refinado de la siguiente manera:*

Aceite de maíz transterificado con glicerol sustancialmente libre de glicerol se enfría lentamente a una temperatura de +20°C y se mantiene a esta temperatura por una noche. Se centrifuga el aceite de maíz a una aceleración de 12 000 G y con un flujo de 103 kg/h en un centrifugo de flujo continuo para obtener una fase líquida (62 kg/h) y una fase que contiene sedimento (41 kg/h). Se enfría la fase líquida lentamente a 8°C y se mantiene a esa temperatura por una noche. Entonces se centrifuga la fase líquida a una aceleración de 12 000 G y con un flujo de 112 kg/h para obtener una fase líquida (76,2 kg/h) y una fase que contiene sedimento (35,8 kg/h). La fase líquida es "aceite de maíz transterificado con glicerol refinado".

Alternativamente, se puede obtener un producto mejorado si se efectúa la centrifugación en tres pasos, es decir, a +20°, +10°C y +5°C.

El proceso está caracterizado por una pequeña reducción de la concentración del componente monoglicérido del aceite de maíz transterificado con glicerol cuando se le compara con el material inicial (por ejemplo 35,6 % comparado con 38,3 %).

#### Ejemplo 2

Se usa el aceite de maíz transterificado con glicerol refinado obtenido en el Ejemplo 1 para preparar la siguiente forma para dosis unitarias por vía oral.

418  
110

| Componente             | Cantidad<br>(mg/cápsula) |
|------------------------|--------------------------|
| Rapamicina             | 20,0                     |
| 1) Etanol              | 75,0                     |
| 2) 1,2-propilen glicol | 81,0                     |
| 3) Aceite refinado     | 121,5                    |
| 4) Cremophor RH40      | 202,5                    |
| Total                  | 500,0                    |

Se suspende la rapamicina en (1) agitando a temperatura ambiente y se añaden (2), (3) y (4) a la solución obtenida, agitando al mismo tiempo. La mezcla que se obtiene se introduce en cápsulas duras de gelatina tamaño 0 y se sellan usando la técnica Quali-Seal.

## Ejemplo 3

## Farmacocinética.

Se usan dos formulaciones según se establecen en el Ejemplo 2.

| Formulación | Componente      | Cantidad |
|-------------|-----------------|----------|
| A           | Tween 80        | 41,5 %   |
|             | Maisine         | 24,9 %   |
|             | Propilen glicol | 16,6 %   |
|             | Etanol          | 15,0 %   |
|             | Rapamicina      | 2,0 %    |
| B           | Cremophor RH40  | 41,5 %   |
|             | Maisine         | 24,9 %   |
|             | Propilen glicol | 16,6 %   |
|             | Etanol          | 15,0 %   |
|             | Rapamicina      | 2,0 %    |

La formulación A es un preconcentrado de emulsión y la formulación B es un preconcentrado de micro-emulsión. Se usaron 6 ratas machos Wistar con un peso de cuerpo medio de 300 g para cada forma. Un día antes del tratamiento, se retiró la alimentación de las ratas, pero las ratas tenían acceso libre a agua. Las ratas fueron entonces anestizadas por inyección peritoneal de 2 x 1 ml 20 % uretano y se insertó un catéter permanente en la vena yugular derecha para el muestreo de sangre. Se administró 500 ml/animal de la formulación por un catéter en el estómago 20 horas después de cirugía. Se administró una dosis total de 10 mg de droga por animal. Se tomaron muestras de 0,7 ml de sangre mediante el catéter yugular de cada animal 15 minutos antes de administrar la droga, y luego 0,17, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5 y 8 horas después de administrar la droga. Se guardaron las muestras en tubos heparinizados y fueron analizados por ELISA usando placas de microtitulación recubiertos con específicos de rapamicina. Se sacrificaron los animales inmediatamente después de tomar la última muestra de sangre. Se presentan los resultados en la siguiente tabla:

| Forma | AUC (0-8h)<br>[ng·h/ml] | CV<br>[%] | C <sub>max</sub><br>[ng/ml] | CV<br>[%] | t <sub>max</sub><br>[h] | CV<br>[%] |
|-------|-------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| A     | 11951                   | 44        | 2671                        | 42        | 3,8                     | 29*       |
| B     | 13826                   | 13        | 3405                        | 30        | 4,0                     | 35+       |

4/11

# REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un macrolido y un vehículo que consiste de una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un tensioactivo.

2. Una composición según la reivindicación 1 en la forma de un preconcentrado de una emulsión o de una micro-emulsión.

3. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que la fase lipofílica comprende 10 a 85 % por peso del vehículo.

4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el tensioactivo comprende 5 a 80 % por peso del vehículo.

5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que la fase hidrofílica comprende 10 a 50 % por peso del vehículo.

6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el compuesto de la clase rapamicina comprende 2 a 15 % por peso de la composición.

7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el macrolido es un compuesto de la clase rapamicina.

8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el macrolido es un compuesto FK506.

9. Un vehículo de preconcentrado de micro-emulsión para un agente activo administrable por vía oral, aparte de una ciclosporina, que comprende

(i) un producto de la reacción entre el aceite de ricino y el óxido de etileno.

ii) un producto de la transesterificación de un aceite vegetal y glicerol que comprende principalmente los mono-, di- y triglicéridos del ácido linoléico o ácido oléico, o un aceite vegetal polioxisalquilado.

iii) 1,2-propilen glicol, y

iv) etanol.