



02 089159 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 02089159 00000000

Folios: 66

Fecha (AÑO): 2002-10-03 16:14:07

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE CRECIMIENTO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
2000-3**SOLICITUD DE:**

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail

Domicilio: 4056 Basilea, Suiza

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número 39.779.452 T.P. 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **VER ANEXOS**Dirección: Michael Ambühl
Barbara Lückel

Teléfono: Jean-Daniel Buny Fax:

E-mail: olivier lombest

Domicilio

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otros ☐

Número

5

TÍTULO (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

(Folios 73)

6

Clasificación Internacional (51)A 61 K 3/00, 3/027 **Prioridad**SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses



12 meses



18 meses



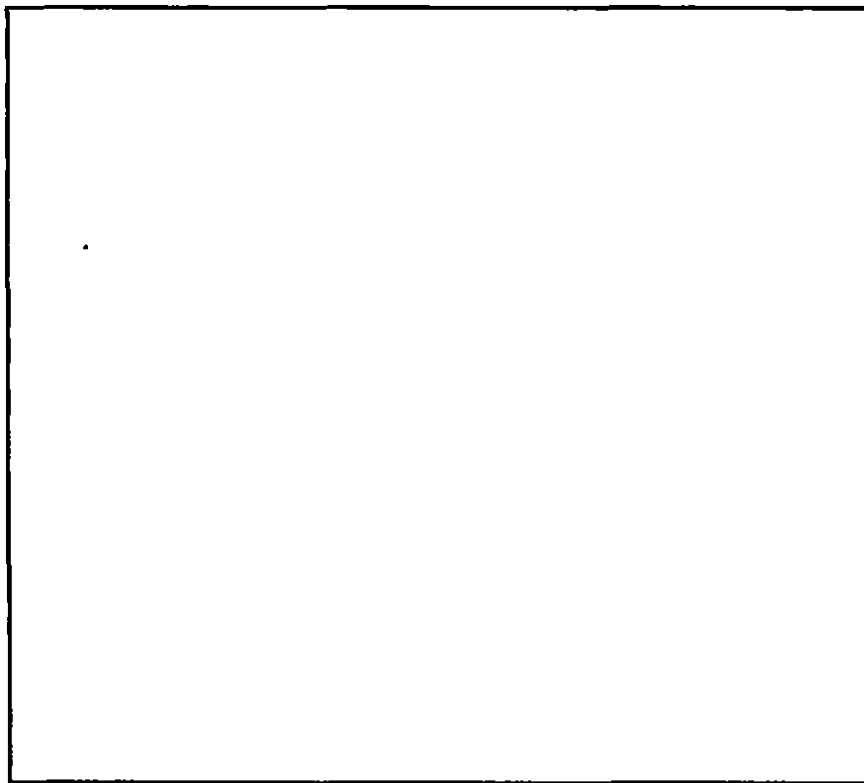
otros



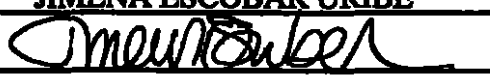
9

Comprobante de pago No. 02 - 65.769**Fecha** Octubre 2, 2002

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☐ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE
FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.288

2488 /P.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 66

Radicacion : 02003139 00000000

Fecha (REC): 2002-10-03 16:14:07

Trmite : 002 PATENTES D

REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Declaratoria: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 65,769
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORIBIDE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	4800015	01/10/2002	5,064,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTIGTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO 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

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **MICHAEL AMBÜHL**
(4310 Rheinfelden, Suiza);
- 2.) **BARBARA LÜCKEL**
(79540 Lörrach, Alemania);
- 3.) **JEAN-DANIEL BONNY**
(4414 Füllinsdorf, Suiza);
- 4.) **OLIVIER LAMBERT**
(68440 Steinbrunn-le-Haut, Francia).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS"**.

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén.
T.P. 12.772
Cod. 267

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

La presente invención se refiere a novedosas composiciones galénicas, en particular a novedosas composiciones galénicas que comprenden un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina.

Las ciclosporinas presentan dificultades altamente específicas en relación con su administración en general, y de la composición galénica en particular, incluyendo problemas particulares de estabilidad, biodisponibilidad del fármaco, y variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes.

Con el objeto de resolver estas y otras dificultades relacionadas, en las Publicaciones de Patentes de Gran Bretaña Números 2,222,770 y 2,257,359, se dan a conocer composiciones galénicas que comprenden una ciclosporina como ingrediente activo, y que toman la forma de, entre otras cosas, una emulsión, por ejemplo una microemulsión, o un preconcentrado en emulsión, por ejemplo en microemulsión. Los preconcentrados en microemulsión se han desarrollado para uso comercial bajo la marca comercial registrada Neoral®, que se pueden administrar oralmente en la forma de soluciones para beber o de cápsulas de gelatina blanda.

Queda una necesidad de formulaciones que comprendan un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo

ciclosporina, que se puedan administrar oralmente en forma sólida, por ejemplo tableta, polvo, o cápsulas, que sea estable y que exhiba una absorción consistente y efectiva. De una manera conveniente, las tabletas o cápsulas son de un volumen
5 que permite una administración conveniente, por ejemplo tragándose fácilmente.

El fármaco pobremente soluble en agua de preferencia es un fármaco lipofílico, por ejemplo una ciclosporina. El término "pobremente soluble en agua", como se utiliza en la
10 presente, significa una solubilidad en agua a 20°C menor del 1, por ejemplo del 0.01 por ciento en peso/volumen, por ejemplo un fármaco escasamente soluble hasta muy ligeramente soluble como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Editor A.R. Gennaro, Marck Publishing Company, US,
15 1995, volumen 1, página 195.

Las ciclosporinas a las que se aplica la presente invención son cualquiera de las que tienen utilidad farmacéutica, por ejemplo como agentes inmunosupresores, agentes antiparasíticos, y agentes para revertir la resistencia a múltiples fármacos, como
20 se conocen y se describen en la técnica, en particular Ciclosporina A (también conocida como Ciclosporina), Ciclosporina G, [O-(2-hidroxietil)-(D)Ser]⁸-Ciclosporina, y [3'-deshidroxi-3'-ceto-MeBmt]¹-[Val]²-Ciclosporina. Se prefiere la Ciclosporina A.

25 En un aspecto, la presente invención proporciona una

composición de acuerdo con la presente invención, en donde la ciclosporina es Ciclosporina A.

De acuerdo con la presente invención, ahora se ha encontrado de una manera sorprendente que se pueden obtener
5 composiciones galénicas particularmente adecuadas que contienen un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina, que tiene características de biodisponibilidad particularmente interesantes, y una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter- e intra-sujetos, por
10 ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, o polvo, utilizando un polímero sólido y/o un tensoactivo sólido.

La presente invención proporciona, en un aspecto, una composición farmacéutica sólida, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una cápsula, la cual comprende:

15 (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina, y

(2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente.

El polímero es de preferencia uno que pueda existir
20 en la forma de, por ejemplo, un polvo fluible, que tenga un punto de fusión, por ejemplo, mayor de 40°C, que tenga de preferencia un punto de fusión y/o una temperatura de transición de cristal mayor de aproximadamente 80°C.

De acuerdo con la presente invención, de una manera
25 sorprendente se ha encontrado que se pueden obtener

composiciones que contienen Ciclosporina Adecuadas, y composiciones que contienen otros fármacos pobremente solubles en agua, basándose en los polímeros (2) que son sólidos a temperatura ambiente. El polímero es, por ejemplo, un polímero dependiente del pH o no dependiente del pH. El polímero de preferencia es un polímero hidrofílico. De una manera conveniente, se pueden utilizar uno o una mezcla de polímeros.

Los polímeros independientes del pH adecuados incluyen:

2.1. Polivinilpirrolidona. Un ejemplo preferido puede ser PVP K30, que tiene un peso molecular aproximado de 50,000 Dáltones, o PVP K12, que tiene un peso molecular aproximado de 2,500 Dáltones, como se conocen y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Kollidon® ó Plasdone® (Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4ª edición revisada y expandida (1996), 1, página 1256);

2.2. Derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, que tengan de preferencia un peso molecular de 10,000 a 1,500,000 Dáltones, como se conocen y están comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Pharmacoat® o Methocel® (Fiedler, loc. cit., página 790). Un ejemplo preferido puede ser como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre HPMC 3 cP.

Los polímeros dependientes del pH adecuados incluyen:

2.3. Derivados de celulosa, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, o acetato-ftalato de celulosa. De preferencia, se puede utilizar el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, como se conoce y está comercialmente disponible, por ejemplo, en Shin-Etsu, bajo el nombre HPMCP HP50, que tiene una viscosidad de 190 ± 20 cP, un contenido de metoxilo del 20.0 al 25.0 por ciento, un contenido de hidroxipropilo del 5.0 al 10.0 por ciento, y un contenido de carboxibenzoílo del 20.0 al 24.0 por ciento, o HPMCP HP55, que tiene una viscosidad de 240 ± 20 cP, un contenido de metoxilo del 18.0 al 22.0 por ciento, un contenido de hidroxipropilo del 4.0 al 9.0 por ciento, y un contenido de carboxibenzoílo al 27.0 al 35.0 por ciento (Fiedler, loc. cit., página 762). De preferencia, se puede utilizar el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) como se conoce y está comercialmente disponible, por ejemplo en Shin-Etsu. De preferencia, se puede utilizar el acetato-ftalato de celulosa como se conoce y está comercialmente disponible, por ejemplo en Eastman Chemical Company, US, bajo el nombre comercial C-A-P.

2.4. poli(met)acrilatos que tengan de preferencia un peso molecular de aproximadamente 100,000 a aproximadamente 400,000 Dáltones. De preferencia, el polímero es un copolímero que es resistente al jugo gástrico y que es soluble en los

jugos intestinales, por ejemplo un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir del grupo que consiste en ácido metacrílico, ésteres del ácido metacrílico, ácido acrílico, y ésteres del ácido acrílico, o, por ejemplo, un
5 copolímero formado a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y metacrilato de metilo, por ejemplo como los que se conocen y están comercialmente disponibles bajo la marca comercial registrada Eudragit de Röhm Pharma GmbH. Los polímeros especialmente preferidos son el
10 copolímero 1:1 formado a partir de monómeros seleccionados a partir del grupo que consiste en ácido metacrílico y alquilésteres inferiores del ácido metacrílico, tales como el copolímero 1:1 formado a partir de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial
15 registrada Eudragit® L, por ejemplo Eudragit® L100, que tiene un peso molecular de aproximadamente 135,000 Dáltones, y el copolímero 1:1 de ácido metacrílico y etiléster del ácido acrílico, como se conoce y está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® L100-55, que tiene un
20 peso molecular de aproximadamente 250,000 Dáltones, y el copolímero 1:2:1 formado a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® E, que tiene un peso molecular de aproximadamente 150,000 Dáltones.

25 Aunque se pueden utilizar cualesquiera componentes

farmacéuticamente aceptables seleccionados a partir del grupo de polímeros especificados anteriormente en la composición de la invención, se prefieren ciertos componentes. Estos incluyen polivinilpirrolidonas, por ejemplo PVP K12/K30, ftalatos de
5 hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo HPMCP HP50/55, o copolímeros 1:1 formados a partir de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, por ejemplo Eudragit® L100 y L100-55. De una manera conveniente, se pueden utilizar uno o una mezcla de estos polímeros.

10 Los polímeros dependientes del pH de preferencia se disuelven a un pH menor de aproximadamente 6, por ejemplo menor de aproximadamente 5.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, en un aspecto alternativo adicional, la proporción
15 constitucional del fármaco pobremente soluble en agua (por ejemplo, ciclosporina):polímero, puede ser de aproximadamente (10 a 50): (90 a 50), por ejemplo 10:90, 20:80, 30:70, ó 50:50.

La presente invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica sólida, por ejemplo en la forma de
20 una tableta, un polvo, o una cápsula, la cual comprende:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, y

(3) un tensoactivo que es sólido a temperatura ambiente.

25 La presente invención proporciona, en un aspecto

adicional, una composición farmacéutica sólida, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una cápsula, la cual consiste en, o consisten esencialmente en:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina,

(3) un tensoactivo que es sólido a temperatura ambiente.

El tensoactivo (3) de preferencia es uno que pueda existir en la forma de, por ejemplo, un polvo fluible, que tenga un punto de fusión, por ejemplo, mayor de 40°C.

El tensoactivo (3) es, por ejemplo, un tensoactivo no iónico, iónico, o anfotérico. De preferencia, los tensoactivos tienen una potencia solubilizante para el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporinas. En una modalidad, la invención proporciona una composición como se describe anteriormente, en donde el tensoactivo es iónico, por ejemplo los tensoactivos enlistados más adelante bajo (3.5). En otra modalidad, la invención proporciona una composición como se describe anteriormente, en donde el tensoactivo es no iónico, por ejemplo los tensoactivos tales como los enlistados más adelante bajo (3.1)-(3.4) y (3.6)-(3.12).

De una manera conveniente, se pueden utilizar uno o una mezcla de los siguientes tensoactivos:

3.1. alquiléteres de polioxietileno; de preferencia los alquiléteres son de alcoholes de 12 a 18 átomos de carbono.

De preferencia, el número de polímeros es de aproximadamente 2 a aproximadamente 150, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 150. De preferencia los polímeros son glicolésteres de polioxietileno. Los ejemplos preferidos incluyen 2-, 10-, ó 20-cetiléter de polioxilo, ó 23-lauriléter de polioxilo, ó 20-oleiléter de polioxilo, o 2-, 10-, 20- ó 100-esteariléter 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-lauriléter de polioxilo), Brij® 58, Brij® 78P (20-esteariléter de polioxilo), ó Brij® 98 (20-oleiléter de polioxilo), y (20)-cetiléter polietoxilado, por ejemplo Nikkol BC-20 TX, (H. Fiedler, loc. cit., página 259; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2ª Edición, Editores A. Wade y P.J. Weller (1994), publicación conjunta de American Pharmaceutical Association, Washington, EUA y The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra, página 367).

Los productos similares que también se pueden utilizar son alquiléteres de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo éteres de polioxietileno-polioxipropileno de alcoholes de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo polioxietileno-20-polioxipropileno-4-cetiléter, que se conoce y está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Nikkol PBC® 34, de, por ejemplo, Nikko Chemicals

Co., Ltd. (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1239).

3.2. Esteres de ácido graso polietoxilados. De preferencia, el peso molecular es de aproximadamente 600 a aproximadamente 18,000 Dáltones. De preferencia, el número de
5 polimerización es de aproximadamente 8 a aproximadamente 400. De preferencia el ácido graso es de 12 a 20 átomos de carbono, por ejemplo ácido esteárico, por ejemplo del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Myrj de Uniqema (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1042). Un
10 producto especialmente preferido de esta clase es Myrj® 52, que tiene un D^{25} de aproximadamente 1.1, un punto de fusión de aproximadamente 40°C a 44°C, un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 16.9, un valor de ácido de aproximadamente 0 a 1, y un número de saponificación
15 de aproximadamente 25 a 35, o Myrj® 53 ó Myrj 59 (polietilenglicol-100-estearato), por ejemplo de Uniqema.

3.3. Monoestearatos de sorbitán polietoxilados, por ejemplo como se conocen y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Tween® 61 de Uniqema (Fiedler, loc. cit.,
20 volumen 2, página 1616).

3.4. Diestearatos polietoxilados, por ejemplo como se conocen y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Atlas® G1821 de Uniqema (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 206), ó Nikko® CDS-6000P de Nikko Chemicals Co., Ltd.

25 3.5. Tensoactivos aniónicos, por ejemplo aquéllos

basados en una sal de metal alcalino (por ejemplo de sodio);

3.5.1. Alquilsulfatos de sodio, por ejemplo alquilsulfatos de sodio de 8 a 18 átomos de carbono, por ejemplo alquilsulfatos de sodio de 10 a 18 átomos de carbono, 5 por ejemplo laurilsulfato de sodio, que también se conoce como dodecilsulfato de sodio, y que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Texapon K12® de Henkel KGaA (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1551);

3.5.2. alquilsulfonatos de sodio, por ejemplo 10 alquilsulfonatos de sodio de 8 a 18 átomos de carbono, por ejemplo alquilsulfonatos de sodio de 10 a 18 átomos de carbono;

3.5.3. alquilarilsulfonatos de sodio, por ejemplo alquilarilsulfonatos de sodio de 8 a 18 átomos de carbono, por ejemplo alquilarilsulfonatos de sodio de 10 a 18 átomos de 15 carbono, en donde arilo es, por ejemplo, bencilo, fenilo, y similares;

3.5.4. alquilfosfato de sodio, por ejemplo alquilfosfato de sodio de 8 a 18 átomos de carbono, por ejemplo alquilfosfato de sodio de 10 a 18 átomos de carbono, por 20 ejemplo laurilfosfato de sodio, o, por ejemplo, cetilfosfato de potasio, disponible bajo el nombre comercial de AMPHISOL K de Hoffman La Roche Ltd.;

3.5.5. estearoil-lactilato de sodio (O-estearil-lactato de sodio), por ejemplo como se conoce y está comercial 25 disponible bajo el nombre SSL P55 VEG de Danisco; o

3.5.6. sales de ácidos grasos de sodio (de 4 a 12 átomos de carbono), por ejemplo caprinato de sodio (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1051).

3.6. Tensoactivos de polioxietileno(POE)-polioxipropileno(POP)-polioxietileno(POE), por ejemplo poloxámeros, por ejemplo poloxámero 188, como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Pluronic® F68 de BASF o Synperonic® PE/F 68 de Uniqema, o, por ejemplo, poloxámero 407, como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Pluronic® F127 de BASF o Synperonic PE/F 127 de Uniqema.

3.7. Tensoactivos basados en vitamina E, por ejemplo como se conocen y están comercialmente disponibles bajo el nombre Vitamina E TPGS (succinato de tocoferol polietoxilado) de, por ejemplo, Eastman Kodak.

3.8. Esteres de sacarosa, por ejemplo estearato de sacarosa o palmitato de sacarosa.

3.9. Emulsionantes de alimentos basados en monoglicéridos, por ejemplo como se conocen y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Panodan AM VEG de Danisco (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1139), o ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos, por ejemplo Citrem® LC VEG de Danisco.

3.10. Aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, por ejemplo como se conoce y está comercialmente disponible

bajo el nombre comercial Cremophor® RH 60 de BASF (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 394), 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
5 aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) de aproximadamente el 4.5 al 5.5 por ciento, y un n_D^{60} de aproximadamente 1.453 a 1.457, y un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 15 a 17.

3.11 . Esterolésteres de polietilenglicol (PEG),
10 que tienen, por ejemplo, de 5 a 35 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo de 20 a 30 unidades, también en combinación con alquiléteres de polioxietileno. De preferencia, el polímero es como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Solulan® C24 (Choleth 24 (y) Ceteth 24) de Amerchol
15 (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1413), o Forlan® C-24 (Choleth 24 (y) Ceteth 24) de R.I.T.A. Corp. (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 647).

Los productos similares que también se pueden utilizar son aquéllos que se conocen y están comercialmente
20 disponibles bajo el nombre comercial Nikkol® BPS-30 (30-fitoesterol polietoxilado), o Nikkol® BPSH-25 (25-fitostanol polietoxilado), de, por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd.

3.12. Lecitinas, por ejemplo fosfolípido de semilla de soya, por ejemplo como se conoce y está
25 comercialmente disponible bajo el nombre comercial Lipoid® S75

de Lipoid; o fosfolípido de huevo, por ejemplo como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Phospholipon® 90 de Nattermann (Fiedler, loc. cit., volumen 2, página 1185).

5 Se debe apreciar que los tensoactivos pueden ser mezclas complejas que contengan productos secundarios o productos de partida sin reaccionar involucrados en su preparación, por ejemplo, los tensoactivos hechos mediante polioxietilación puede contener otro producto secundario, por
10 ejemplo polietilenglicol.

 En las composiciones de la presente invención, se prefiere un tensoactivo que tenga un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de 8 a 40, por ejemplo de 8 a 17. El tensoactivo seleccionado de preferencia tiene un
15 equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de cuando menos 10. El valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de preferencia es el valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico medio. De preferencia, el tensoactivo es un esteroléter de polietilenglicol (PEG) que tenga de 5 a 35 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
20 $\text{O}]$, por ejemplo Solulan® C24, un éster de ácido graso polietoxilado, por ejemplo Myrj® 59, un alquiléter de polioxietileno, por ejemplo Brij® 78P, caprinato de sodio, o estearoil-lactilato de sodio SSL P55.

 En una modalidad alternativa adicional, en las
25 composiciones farmacéuticas de la presente invención que

consisten en, o que consisten esencialmente en: (1) un fármaco y (3) un tensoactivo, la proporción constitucional del fármaco (por ejemplo ciclosporina:tensoactivo puede ser, por ejemplo de aproximadamente 1:0.1 a 20, de preferencia de aproximadamente 1:0.1 a 9.

De preferencia, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, que consisten en, o que consisten esencialmente en: (1) un fármaco y (3) un tensoactivo, el tensoactivo se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en los activos (3.1), (3.2), (3.5) y (3.11). De una manera más preferible, el tensoactivo es un esteroléter de polietilenglicol (PEG) que tiene de 5 a 35 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo Solulan® C24, un éster de ácido graso polietoxilado, por ejemplo Myrj® 59, un alquiléter de polioxietileno, por ejemplo Brij® 78P, caprinato de sodio, o estearoil-lactato de sodio SSL P55. Todavía de una manera más preferible, el tensoactivo es caprinato de sodio o estearoil-lactato de sodio SSL P55.

El tensoactivo puede estar presente en una cantidad en peso, por ejemplo, del 1 por ciento hasta aproximadamente el 90 por ciento, por ejemplo del 10 al 70 por ciento en peso de la composición.

Las composiciones que comprenden tensoactivos aniónicos, por ejemplo caprinato de sodio o estearoil-lactato de sodio SSL P55, de preferencia tienen recubrimiento entérico.

El recubrimiento entérico se puede aplicar a las tabletas y/o gránulos, perlas, polvos, o partículas, que adicionalmente se pueden comprimir para formar tabletas.

El término "recubrimiento entérico", como se utiliza
5 en la presente, comprende cualquier recubrimiento farmacéuticamente aceptable que impida la liberación del fármaco pobremente soluble en agua en el estómago, y que se desintegre suficientemente en el tracto intestinal, por ejemplo mediante el contacto con los jugos de un pH de aproximadamente
10 5, o con jugos intestinales aproximadamente neutros o alcalinos, para permitir la resorción del agente activo a través de las paredes del tracto intestinal. De preferencia, el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, se libera a un pH de aproximadamente 5. Las pruebas *in vitro*
15 para determinar si un recubrimiento se clasifica o no como un recubrimiento entérico, son conocidas en este campo.

De una manera más específica, el término "recubrimiento entérico", como se utiliza en la presente, se refiere a un recubrimiento que permanece intacto durante cuando
20 menos 2 horas, en contacto con los jugos gástricos artificiales tales como HCl de un pH de 1, de 36°C a 38°C, y de preferencia después se desintegra dentro de 30 minutos en los jugos intestinales artificiales tales como una solución regulada con KH_2PO_4 de un pH de 6.8.

25 El recubrimiento entérico se puede aplicar como se

describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Editor: Alfonso R. Gennaro, Easton, PA: Mack, 1990, Bauer K., Lehmann K., Osterwald H., Oberzogene Arzneiformen, 1988, Wissensch. VG, Stuttgart, cuyo contenido se
5 incorpora a la presente.

De preferencia, la liberación del fármaco pobremente soluble en agua no se prolonga por el recubrimiento entérico.

En otra modalidad, las composiciones de la invención, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una
10 cápsula, comprenden:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina,

(2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente, y

15 (3) un tensoactivo, por ejemplo un tensoactivo no iónico o iónico o anfotérico.

El tensoactivo se puede seleccionar a partir de los grupos (3.1) a (3.12) mencionados anteriormente.

De preferencia se puede utilizar un tensoactivo no
20 iónico. De una manera más preferible, el tensoactivo se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en los tensoactivos (3.1), (3.2), y (3.11). Todavía de una manera más preferible, el tensoactivo es un esteroléter de polietilenglicol (PEG) que tenga de 5 a 35 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo Solulan® C24,
25 un éster de ácido graso polietoxilado, por ejemplo Myrj 59, y

un alquiléter de polioxietileno, por ejemplo Brij 78P.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona las composiciones de la invención, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una cápsula, las cuales
5 comprenden:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina,

(2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente, y

10 (3) un tensoactivo que, por ejemplo, es sólido a temperatura ambiente, por ejemplo un tensoactivo que pueda existir en la forma de, por ejemplo, un polvo fluible, y que tenga un punto de fusión, por ejemplo, mayor de 40°C.

En la composición farmacéutica de la presente
15 invención, que comprende (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina, (2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente, y (3) un tensoactivo, la cantidad del tensoactivo puede ser hasta de aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo hasta de aproximadamente el 40 por
20 ciento, por ejemplo hasta de aproximadamente el 20 por ciento en peso, por ejemplo del 1 al 15 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 2 al 10, en particular de aproximadamente el 3 al 7 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición que comprenda al fármaco
25 pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, al

polímero, y al tensoactivo. De preferencia, la proporción del tensoactivo:fármaco (por ejemplo ciclosporina) es de 1:0.5 a 50, por ejemplo de 1:1 a 40, por ejemplo de 1:2 a 20. De preferencia estos tres componentes comprenden cuando menos el 5 95, o el 95 por ciento de la composición.

Una modalidad preferida comprende composiciones de ciclosporina que comprenden un polímero (2) que es sólido a temperatura ambiente, y un tensoactivo (3) que es sólido a temperatura ambiente.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una cápsula, la cual comprende:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina,

15 (2) un polímero,

(3) opcionalmente un tensoactivo, y

(4) un vehículo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de una 20 tableta, un polvo, o una cápsula, la cual consiste en, o consiste esencialmente en:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina,

(3) un tensoactivo, y

25 (4) un vehículo.

De preferencia, como un vehículo está presente, por ejemplo:

4.1. Un sacárido soluble en agua o insoluble en agua, tal como lactosa o manitol;

5 4.2. celulosa microcristalina, por ejemplo como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Avicel® de FMC Corporation; o

10 4.3. dióxido de silicio coloidal, por ejemplo como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Aerosil®;

15 4.4. fosfato de calcio anhidro, por ejemplo como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Fujicalin® o difosfato de calcio anhidro, por ejemplo como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial A-TAB® de Rhodia.

Puede haber una mezcla de vehículos presente.

20 Cualquier vehículo, si está presente, en general está presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo del 0.5 al 50 por ciento, por ejemplo del 10 al 40 por ciento, por ejemplo del 15 al 40 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición que comprenda al fármaco, por ejemplo ciclosporina, al polímero y/o tensoactivo, y al vehículo.

25 El tensoactivo de preferencia está presente en una

cantidad del 20 al 50 por ciento en peso de la composición, por ejemplo de aproximadamente el 30 por ciento en peso de la composición que comprenda al fármaco, por ejemplo ciclosporina, al polímero y/o tensoactivo, y al vehículo.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una cápsula, la cual comprende:

 (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina, por ejemplo Ciclosporina A,

10 (2) un polímero,

 (3) opcionalmente un tensoactivo,

 (4) opcionalmente un vehículo, y

 (5) opcionalmente un desintegrante.

 En todavía otro aspecto, la invención proporciona una
15 composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de una tableta, un polvo, o una cápsula, la cual consiste en, o consiste esencialmente en:

 (i) un fármaco pobremente soluble en agua (1), por ejemplo una ciclosporina, por ejemplo Ciclosporina A,

20 (ii) un tensoactivo (3),

 (iii) un vehículo (4), y/o un desintegrante (5).

Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo:

5.1. almidones naturales, tales como:

5.1.1. almidón de maíz, almidón de papa, y similares,

25 5.1.2. almidones directamente comprimibles, por

ejemplo Sta-rx 1500, almidones modificados, por ejemplo almidones de carboximetilo, y glicolato de almidón de sodio, disponible como Primojel®, Explotab®, Explosol®, y

5.1.3. derivados de almidón, tales como amilosa;

5 5.2. polivinilpirrolidonas reticuladas, por ejemplo crospovidonas, por ejemplo Polyplasdone® XL y Kollidon® CL;

5.3. ácido algínico o alginato de sodio;

5.4. sales de copolímeros de ácido metacrílico-divinilbenceno, por ejemplo Amberlite® IRP-88; y

10 5.5. carboximetilcelulosa de sodio reticulada, disponible, por ejemplo, como Ac-di-sol®, Primellose , Pharmacel® XL, Explocel®, y Nymcel® ZSX, ó

5.6. una mezcla de los mismos.

El desintegrante o los desintegrantes pueden estar
15 presentes en una cantidad del 1 al 50 por ciento, por ejemplo del 5 al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de una
20 tableta, un polvo, o una cápsula, la cual comprende:

(1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina, por ejemplo Ciclosporina A,

(2) un polímero,

(3) opcionalmente un tensoactivo,

25 (4) opcionalmente un vehículo,

(5) opcionalmente un desintegrante, y

(6) opcionalmente un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona una
5 composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de una
tableta, un polvo, o una cápsula, la cual consiste en, o
consiste esencialmente en:

(i) un fármaco pobremente soluble en agua (1), por
ejemplo una ciclosporina, por ejemplo Ciclosporina A,

10 (ii) un tensoactivo (3),

(iii) un vehículo (4), un desintegrante (5), y/o un
lubricante (6), por ejemplo estearato de magnesio.

Los lubricantes pueden estar presentes en una
cantidad total de hasta aproximadamente el 5 por ciento en
15 peso, por ejemplo el 2 por ciento, por ejemplo el 1 por ciento
en peso, basándose en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica también puede incluir
otros aditivos o ingredientes, por ejemplo antioxidantes, tales
como palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA)
20 butilhidroxitolueno (BHT), y tocoferoles, y/o agentes
conservadores. En un aspecto alternativo adicional, estos
aditivos o ingredientes pueden comprender de aproximadamente el
0.05 al 1 por ciento en peso del peso total de la composición.

La composición farmacéutica también puede incluir agentes
25 edulcorantes o saborizantes en una cantidad, por ejemplo, del

0.1 hasta, por ejemplo, aproximadamente el 2.5 o el 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Los detalles de los excipientes de la invención se describen, por ejemplo, en Fiedler, H.P., loc. cit., "Handbook of Pharmaceutical Excipients", loc. cit.; o se pueden obtener de los fabricantes pertinentes, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

De preferencia, las composiciones de la presente invención no contienen ningún componente hidrofílico orgánico. Como "componente hidrofílico orgánico" se debe entender cualquier componente hidrofílico o cualquier co-componente hidrofílico como se describe en la Solicitud de Patente Británica anteriormente mencionada Número 2,222,770. Estos componentes hidrofílicos excluidos pueden no comprender ningún componente hidrofílico agregado, tales como los componentes solubles en agua y/o etanol, propilenglicol, o agua. Naturalmente, se apreciará que las pequeñas cantidades de componentes hidrofílicos orgánicos, por ejemplo que no tengan un efecto significativo, se pueden tolerar, por ejemplo, como un resultado de las impurezas, tales como menos del 3 por ciento en peso de la composición.

De preferencia, las composiciones de la presente invención no contienen ningún componente lipofílico, como "componente lipofílico" se debe entender cualquier componente lipofílico como se describe en la Solicitud de Patente

Británica anteriormente mencionada Número 2,222,770. Estos componentes lipofílicos excluidos no comprenden ningún componente lipofílico adicional, tal como éster de ácido graso de glicerilo. Naturalmente, se apreciará que las pequeñas
5 cantidades de componentes lipofílicos, por ejemplo que no tengan un efecto significativo, se pueden tolerar, por ejemplo, como un resultado de las impurezas, tales como menos del 3 por ciento en peso de la composición.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la
10 presente invención proporciona una composición como se describe anteriormente, la cual está libre, por ejemplo sustancialmente libre, de un componente hidrofílico orgánico y/o de un componente lipofílico. En un grupo de composiciones de la presente invención, no hay ácido graso de glicerilo presente.

15 El fármaco, por ejemplo ciclosporina, puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición. El fármaco de preferencia está presente en una cantidad, por ejemplo, del 1 al 50 por ciento, por ejemplo del 15 al 40 por ciento en peso de la
20 composición, por ejemplo de aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición que comprenda al fármaco, por ejemplo ciclosporina, al polímero, y/o al tensoactivo. No obstante, las tabletas o cápsulas son de un volumen que permite una administración conveniente, por ejemplo se pueden tragar
25 fácilmente.

En un aspecto, después de diluirse con un medio acuoso, las composiciones de la presente invención pueden formar, por ejemplo, hasta una cantidad sustancial, por ejemplo hasta el grado del 60 por ciento o más, por ejemplo del 85 por ciento o más, por ejemplo más del 90, el 95 o el 99 por ciento de partículas finas de, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble en agua, sustancialmente amorfo, por ejemplo ciclosporina. "Sustancialmente amorfo" significa que más del 90 por ciento, por ejemplo más del 95 por ciento, de preferencia aproximadamente o más del 99 por ciento está en una forma amorfa.

De preferencia, después de diluirse con un medio acuoso, por ejemplo agua, por ejemplo al diluirse de 1:1 a 1:300, por ejemplo de 1:5 a 1:100, por ejemplo de 1:10 a 1:100, o en los jugos gástricos después de su aplicación oral, las composiciones de la presente invención, las cuales comprenden (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo una ciclosporina, (2) un polímero, y/o (3) un tensoactivo, se forman de una manera sustancialmente espontánea partículas finas, por ejemplo partículas sólidas de un fármaco pobremente soluble en agua sustancialmente amorfo, por ejemplo ciclosporina, por ejemplo de un rango de 50 nanómetros a 20,000 nanómetros, por ejemplo de 50 nanómetros a 10,000 nanómetros, por ejemplo de 50 nanómetros a 2,000 nanómetros, por ejemplo como se mide mediante métodos convencionales, por ejemplo

técnicas de difracción de luz, por ejemplo basándose en un Mastersizer. De una manera conveniente, hay una estrecha distribución de tamaños.

En otro aspecto, al diluirse con un medio acuoso, las composiciones de la presente invención, las cuales comprenden (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, (3) un tensoactivo que es sólido a temperatura ambiente, pueden formar un sistema que sea una mezcla del fármaco sustancialmente solubilizado, por ejemplo de aproximadamente el 10 al 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 10 al 80 por ciento, por ejemplo del 30 al 40 por ciento, más preferiblemente del 40 al 70 por ciento del fármaco total, y fármaco en partículas, por ejemplo de aproximadamente el 0 al 90 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 al 90 por ciento, por ejemplo del 60 al 70 por ciento, más preferiblemente del 30 al 60 por ciento del fármaco total. La proporción constitucional del fármaco:tensoactivo puede ser de preferencia de 1:0.1, o de 1:0.25, o de 1:0.5, o de 1:1, o de 1:2, o de 1:4, o de 1:9. De preferencia, el fármaco es ciclosporina, por ejemplo Ciclosporina A.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones que, al diluirse con un medio acuoso, forman un sistema en donde el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, por ejemplo

Ciclosporina A, sustancialmente se solubiliza, por ejemplo se solubiliza hasta un grado de aproximadamente el 90 por ciento del fármaco total o más, por ejemplo más de aproximadamente el 95 por ciento. Se ha encontrado de una manera sorprendente, que
5 se pueden utilizar bajas proporciones de fármaco (por ejemplo ciclosporina): tensoactivo no iónico de, por ejemplo, aproximadamente 1:5.3 a 6.6, para solubilizar completamente el fármaco, por ejemplo ciclosporina, cuando se utiliza uno de los tensoactivos no iónicos especificados anteriormente, por
10 ejemplo Choleth 24 (y) Ceteth 24, por ejemplo Solulan® C24 ó Forlan® C24; o (30)-fitoesterol polietoxilado, por ejemplo Nikkol® BPS-30; o (25)-fitostanol polietoxilado, por ejemplo Nikkol® BPSH-25; o (20)-esteariléter polietoxilado, por ejemplo Brij® 78P; o (20)-cetiléter polietoxilado, por ejemplo Nikkol
15 BC-20 TX. Son particularmente adecuados el (30)-fitoesterol polietoxilado, por ejemplo Nikkol® BPS-30; o el (25)-fitoestanol polietoxilado, por ejemplo Nikkol® BPSH-25; o el (20)-esteariléter polietoxilado, por ejemplo Brij® 78P.

La cantidad de fármaco pobremente soluble en agua,
20 por ejemplo ciclosporina, que se puede solubilizar, se puede analizar mediante centrifugación, seguida por HPLC, para la distribución del fármaco, por ejemplo ciclosporina, entre la fase solubilizada y de partículas.

El estado de las partículas se puede analizar
25 mediante rayos X, y la distribución de tamaños de partículas se

puede analizar, por ejemplo, mediante dispersión de luz de láser o microscopio de electrones.

Las composiciones de esta invención pueden producir, al contacto con agua, sistemas estables, por ejemplo de 5 partículas, por ejemplo durante hasta 1 día o más, por ejemplo 1 día. De preferencia, los sistemas permanecen estables durante más de 5 horas.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición, la cual comprende (1) un fármaco pobremente 10 soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, (2) un polímero, y/o (3) un tensoactivo, que está en la forma de una dispersión sólida.

En un aspecto alternativo adicional, la presente invención proporciona una composición de acuerdo con la 15 presente invención, la cual comprende (2) un polímero, en donde el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, se encapsula en una matriz polimérica, por ejemplo en la forma de micropartículas.

Las composiciones de la invención se pueden preparar 20 mediante el procesamiento del agente activo con los excipientes. Se contemplan los siguientes procesos A a H.

A. En un aspecto, las composiciones de la presente invención en la forma de una dispersión sólida que comprende (1) un fármaco soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, (2) 25 un polímero, y/o (3) un tensoactivo, se pueden obtener

mediante:

(i) disolver, suspender, o dispersar el fármaco, por ejemplo ciclosporina, y el polímero, si está presente, en un solvente o en una mezcla de solventes,

5 (ii) agregar el tensoactivo, si está presente, a la mezcla de fármaco/solvente o de fármaco/polímero/solvente,

(iii) evaporar el solvente y co-precipitar el fármaco, por ejemplo ciclosporina, con el polímero y/o el tensoactivo,

10 (iv) secar el residuo resultante, por ejemplo bajo presión reducida, moler y tamizar las partículas.

El solvente de (i) puede ser un solo solvente o una mezcla de solventes. Los solventes adecuados para utilizarse de acuerdo con la presente invención pueden ser solventes orgánicos, tales como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, 15 o isopropanol; un éster, por ejemplo acetato de etilo; un éter, por ejemplo dimetiléter; una cetona, por ejemplo acetona; o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano. De preferencia, se puede utilizar una mezcla de solventes de 20 etanol/acetona que tenga una proporción en peso del etanol:acetona de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1, por ejemplo de 1:5 a 5:1.

B. En otro aspecto, las composiciones de la presente invención, en la forma de una dispersión sólida, las 25 cuales comprenden (1) un fármaco pobremente soluble en agua,

por ejemplo ciclosporina, (2) un polímero, y/o (3) un tensoactivo, se pueden obtener mediante:

(i) disolver, suspender, o dispersar el fármaco, por ejemplo ciclosporina, y el tensoactivo, si está presente, en un
5 solvente o en una mezcla de solventes, y opcionalmente agregar pequeñas cantidades de agua, si es necesario,

(ii) agregar el polímero, si está presente, a la mezcla de fármaco/solvente o de fármaco/tensoactivo/solvente,

(iii) evaporar el solvente y co-precipitar el
10 fármaco, por ejemplo ciclosporina, con el tensoactivo y/o el polímero,

(iv) secar el residuo resultante, por ejemplo bajo presión reducida, moler y tamizar las partículas.

El solvente de (i) puede ser un solo solvente o una
15 mezcla de solventes. Los solventes adecuados para utilizarse de acuerdo con la presente invención pueden ser solventes orgánicos, tales como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, o isopropanol; un éster, por ejemplo acetato de etilo; un éter, por ejemplo dimetiléter; una cetona, por ejemplo acetona; o un
20 hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano. De preferencia, se puede utilizar una mezcla de solventes de etanol/acetona que tenga una proporción en peso del etanol:acetona de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1, por ejemplo de 1:5 a 5:1.

25 C. De una manera alternativa, las dispersiones

sólidas de la invención, las cuales comprenden (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, (2) un polímero, y/o (3) un tensoactivo, se pueden preparar mediante técnicas de secado por pulverización. Una solución o dispersión
5 formada anteriormente, se dispersa a través de una boquilla a una temperatura de entrada de aproximadamente 50°C a aproximadamente 130°C en una cámara. El solvente se evapora a través de la boquilla, y se recolectan partículas finamente dispersadas.

10 D. En una modalidad alternativa adicional de la presente invención, la dispersión sólida, la cual comprende (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, (2) un polímero, y/o (3) un tensoactivo, se puede preparar mediante secado por pulverización de la solución o
15 dispersión formada anteriormente, sobre (4) un vehículo en el lecho fluido.

Las partículas normalmente tienen un tamaño de partícula promedio menor de aproximadamente 2 milímetros, por ejemplo de 1 milímetro, por ejemplo de 0.5 milímetros, medidas,
20 por ejemplo, mediante microscopio de luz.

E. Las composiciones de la presente invención, en donde el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, se encapsula en una matriz polimérica, por ejemplo en la forma de micropartículas, se pueden preparar, por
25 ejemplo de acuerdo con un proceso que comprende los siguientes

pasos:

(i) preparación de una fase orgánica interna, la cual comprende:

(ia) disolver el polímero en un solvente orgánico o en una mezcla de solventes. El solvente puede ser un solo solvente o una mezcla de solventes. Los solventes adecuados para utilizarse de acuerdo con la presente invención pueden ser solventes orgánicos, tales como una cetona, por ejemplo acetona; o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno. De preferencia se puede utilizar una mezcla de solventes de cloruro de metileno/acetona que tenga una proporción en peso del cloruro de metileno:acetona de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1, por ejemplo de 1:5 a 5:1, de preferencia de 1:1,

(ib) agregar el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, a la solución polimérica, y opcionalmente

(ic) agregar un tensoactivo a la solución obtenida mediante el paso (ib),

(ii) preparación de una fase acuosa externa, la cual comprende:

(iia) preparar un regulador, por ejemplo un regulador de acetato,

(iib) disolver gelatina o alcohol polivinílico (PVA) en agua, y

(iic) mezclar la solución obtenida mediante el paso (iib) con la solución obtenida mediante el paso (iia) para obtener, por ejemplo, una solución de gelatina al 0.5 por ciento en el regulador,

5 (iii) mezclar la fase orgánica interna, por ejemplo llevada a 20 mililitros/minuto con una bomba de transmisión, con la fase acuosa externa, por ejemplo llevada a 400 mililitros/minuto con una bomba de transmisión, por ejemplo en una proporción de la fase interna a la fase externa de
10 aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:40, de preferencia de aproximadamente 1:20, con un dispositivo que cree altas fuerzas cortantes, por ejemplo con una mezcladora estática, para formar, por ejemplo, una emulsión de aceite/agua, y

(iv) endurecer las micropartículas mediante
15 evaporación del solvente, lavar para la remoción de los excipientes, y recolectar las micropartículas.

Las micropartículas normalmente tienen un tamaño de partícula promedio menor de aproximadamente 350 micras, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 180 micras,
20 medido, por ejemplo, mediante microscopio de electrones de exploración.

Con el objeto, por ejemplo, de incrementar la fluidez del polvo en micropartículas final, las micropartículas obtenidas se pueden procesar adicionalmente mediante la adición
25 de una solución acuosa de un vehículo, por ejemplo lactosa, y

la liofilización o secado por pulverización de la suspensión resultante, para obtener, por ejemplo, un polvo fluible.

F. En una modalidad, las composiciones de la invención, en la forma de dispersiones sólidas, las cuales
5 comprenden un tensoactivo, se obtienen mediante:

(i) preparación de un preconcentrado orgánico, la cual comprende disolver el tensoactivo en un solvente orgánico o en una mezcla de solventes, por ejemplo etanol, agregar el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, y
10 agitar hasta que se disuelvan,

(ii) diluir o suministrar el preconcentrado orgánico obtenido en el paso (i) a una mezcladora, por ejemplo un agitador magnético o una mezcladora estática, junto con una solución acuosa, que comprenda opcionalmente un vehículo, por
15 ejemplo lactosa, y

(iii) secar por pulverización la mezcla, o si no hay vehículo alguno presente en el paso (ii), secar por pulverización el preconcentrado diluido obtenido en el paso (ii) sobre un vehículo, por ejemplo lactosa, por ejemplo en el
20 lecho fluido.

G. En todavía una modalidad adicional de la presente invención, las composiciones de la invención, en forma de dispersiones sólidas, que comprenden un tensoactivo (3), se preparan mediante:

25 (i) disolver el tensoactivo, por ejemplo el

tensoactivo iónico, la ciclosporina, y opcionalmente un vehículo, por ejemplo lactosa, en agua, y

(ii) secar por pulverización la solución acuosa.

H. En todavía una modalidad alternativa adicional
5 de la presente invención, las composiciones de la invención, en la forma de dispersiones sólidas, que comprenden un tensoactivo (3), se preparan mediante:

(i) disolver el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, en un solvente orgánico, por ejemplo
10 propilenglicol, para obtener, por ejemplo, una solución al 40 por ciento del fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, en propilenglicol,

(ii) mezclar la solución obtenida en el paso (i) con un tensoactivo fundido,

15 (iii) opcionalmente mezclar o granular la mezcla obtenida en el paso (ii) con un vehículo, por ejemplo lactosa; o celulosa microcristalina, o dióxido de silicio coloidal; o fosfato de calcio anhidro, y

(iv) enfriar la mezcla obtenida en el paso (ii) ó
20 (iii) para obtener una composición sólida.

Las dispersiones sólidas obtenidas mediante los procesos F a H de preferencia no contienen ningún polímero (2).

Se pueden agregar otros excipientes en cualquier etapa, de preferencia, sin embargo, después de que se forme el
25 polvo.

Las mezclas resultantes de cualquiera de los procesos F a H descritos anteriormente, se pueden secar, moler, y tamizar, para obtener un polvo fino, por ejemplo fluible.

Las composiciones de la invención, en una forma de polvo, por ejemplo partículas, por ejemplo partículas o micropartículas en dispersión sólida, se pueden comprimir para formar tabletas.

Las partículas, por ejemplo las partículas o micropartículas en dispersión sólida, se pueden combinar con uno o más mejoradores de flujo, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, y/o uno o más tensoactivos sólidos como se especifican anteriormente, por ejemplo laurilsulfato de sodio, por ejemplo en una cantidad total de mejoradores y/o tensoactivos de hasta aproximadamente el 70 por ciento en peso, por ejemplo del 20 al 60 por ciento en peso, en particular del 40 al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Si están presentes en las composiciones, el relleno o una mezcla de rellenos, los desintegrantes o una mezcla de desintegrantes, los lubricantes o una mezcla de lubricantes, los mejoradores de flujo o una mezcla de mejoradores de flujo, el tensoactivo o tensoactivos adicionales, se pueden agregar a la mezcla de fármaco/polímero/solvente, a la mezcla de fármaco/tensoactivo/solvente, a la mezcla de fármaco/polímero/tensoactivo/solvente, o de preferencia a la

fase de formación de tabletas externa.

En un aspecto de la invención, la fase de formación de tabletas externa puede comprender uno o más tensoactivos sólidos como se especifican anteriormente, por ejemplo 5 laurilsulfato de sodio, en lugar de, o en adición a, agregar un tensoactivo a la mezcla de fármaco/polímero/solvente en el proceso de preparación de las partículas o micropartículas en dispersión sólida que comprenden (1) un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, (2) un polímero, y 10 opcionalmente (3) un tensoactivo, como se describe anteriormente en la presente.

La fase de formación de tabletas externa puede comprender, por ejemplo, mezclas de lactosa/celulosa microcristalina secadas por pulverización, difosfato de calcio 15 anhidro, o una mezcla de monohidrato de α -lactosa y celulosa microcristalina, por ejemplo Microcelac® 100, por ejemplo para lograr composiciones de tabletas con una dureza promedio adecuada y un corto tiempo de desintegración.

Microcelac® 100 es un compuesto secado por 20 pulverización que consiste en el 75 por ciento de monohidrato de α -lactosa, y el 25 por ciento de celulosa microcristalina, producido por Meggle.

De acuerdo con lo anterior, en una modalidad, la presente invención proporciona composiciones de tabletas con 25 una dureza promedio, por ejemplo, de 60 N a 200 N, de

preferencia de 80 N a 110 N, y/o un tiempo de desintegración, por ejemplo, menor de aproximadamente 10 minutos, de preferencia menor de 1 minuto, en donde la fase de formación de tabletas externa comprende, por ejemplo, mezclas de
5 lactosa/celulosa microcristalina, difosfato de calcio anhidro, o mezclas de monohidrato de α -lactosa/celulosa microcristalina.

De preferencia, las composiciones comprenden mezclas de monohidrato de α -lactosa/celulosa microcristalina, por ejemplo Microcelac® 100, en una cantidad, por ejemplo, de
10 aproximadamente el 10 al 80 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 10 al 60 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición, o difosfato de calcio anhidro en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente el 10 al 80 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 10 al 60 por ciento
15 en peso, basándose en el peso total de la composición.

De preferencia, las composiciones que comprenden HPMCP comprenden mezclas de monohidrato de α -lactosa/celulosa microcristalina, por ejemplo Microcelac®. De preferencia, las composiciones que comprenden PVP comprenden difosfato de calcio
20 anhidro.

Los solicitantes han encontrado que se pueden obtener cargas de fármaco sorprendentemente altas de acuerdo con la presente invención, por ejemplo cargas de fármaco hasta del 70 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 20 a
25 aproximadamente el 60 por ciento, en particular de

aproximadamente el 30 al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de las partículas, por ejemplo las partículas o micropartículas en dispersión sólida, o, por ejemplo, cargas de fármaco de hasta el 40 por ciento, por ejemplo de
5 aproximadamente el 20 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición final.

Las composiciones, por ejemplo aquéllas de los ejemplos que se encuentran más adelante en la presente, muestran buenas características de estabilidad, como se indica
10 por los ensayos de estabilidad convencionales, por ejemplo no hay cristalización (determinada mediante calorimetría de exploración diferencial) o degradación del fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, y tienen, por ejemplo, una estabilidad de vida de anaquel de hasta 1, 2, ó 3
15 años, y todavía más. Las composiciones de esta invención pueden producir sistemas en partículas estables al diluirse con medios acuosos, por ejemplo durante hasta 1 día o más, por ejemplo 1 día.

Las composiciones farmacéuticas de la invención
20 exhiben propiedades especialmente convenientes cuando se administran oralmente; por ejemplo, en términos de consistencia y alto nivel de biodisponibilidad obtenidos en los ensayos de biodisponibilidad convencionales. Estos ensayos se realizan en animales, por ejemplo ratas o perros, o en voluntarios sanos
25 utilizando HPLC o un estuche monoclonal específico o no

específico para determinar el nivel de la sustancia de fármaco, por ejemplo ciclosporina, en la sangre. Por ejemplo, las composiciones de los Ejemplos 1 a 15 administradas oralmente a perros, pueden dar valores C_{max} y AUC(0-24 horas) sorprendentemente altos, detectados mediante un método de radioinmunoensayo (RIA) utilizando un anticuerpo monoclonal específico, y dentro de, por ejemplo, el 60 al 120 por ciento, de preferencia del 90 al 120 por ciento de aquéllos del Neoral®.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un método para administrar oralmente una composición farmacéutica, comprendiendo este método administrar oralmente a un paciente que necesite una terapia con un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, una composición de acuerdo con
15 la presente invención.

Los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo los niveles de absorción y en sangre, también llegan a ser sorprendentemente más predecibles, y se pueden eliminar o reducir los problemas en la administración con una absorción
20 errática. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas son efectivas con biotensoactivos o materiales tensidas, por ejemplo sales biliares, que están presentes en el tracto gastrointestinal. Es decir, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son completamente dispersables en
25 sistemas acuosos que comprendan estos tensidas naturales, y por

lo tanto, son capaces de proporcionar sistemas en partículas *in situ* que son estables. La función de las composiciones farmacéuticas después de su administración oral sigue siendo sustancialmente independiente de, y/o no deteriorada por, la presencia o ausencia relativa de las sales biliares en cualquier tiempo particular o para cualquier individuo dado.

Las composiciones farmacéuticas de la invención liberan el fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, hasta el grado de, por ejemplo, aproximadamente arriba del 80 por ciento durante un período de 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente el 75 por ciento en un período de 15 minutos, medido mediante estudios de disolución *in vitro* convencionales, por ejemplo a un pH de 6.8 o de 1, utilizando el método de paleta.

Las composiciones de esta invención muestran una variabilidad reducida en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, para los pacientes, durante la terapia con un fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención.

La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en pruebas clínicas convencionales, por ejemplo, en las indicaciones conocidas de dosificaciones de fármacos que den niveles en sangre equivalentes del fármaco; por ejemplo, utilizando 5 dosificaciones en el rango de 2.5 miligramos a 1,000 miligramos de fármaco al día para un mamífero de 75 kilogramos, por ejemplo un adulto, y en modelos animales convencionales. La mayor biodisponibilidad del fármaco proporcionada por las 10 composiciones se puede observar en pruebas animales convencionales y en ensayos clínicos, por ejemplo como se describe anteriormente.

La dosificación óptima del fármaco que se vaya a administrar a un paciente particular se puede considerar 15 cuidadosamente, debido a que puede variar la respuesta individual a, y el metabolismo de, el fármaco, por ejemplo ciclosporina, por ejemplo, mediante el monitoreo de los niveles en sangre-suero del fármaco mediante radioinmunoensayo (RIA), ensayo inmunosorbente enlazado con enzima (ELISA), u otros 20 medios convencionales apropiados. Las dosificaciones del fármaco pobremente soluble en agua, por ejemplo ciclosporina, pueden ser de 25 a 1,000 miligramos al día (de preferencia de 50 miligramos a 500 miligramos).

La composición farmacéutica, por ejemplo en la forma 25 de una tableta o de un polvo adecuado para la formación de

tabletas, adecuadamente contendrá entre 10 y 100 miligramos del fármaco, por ejemplo 10, 15, 20, 25, 50, ó 100 miligramos. Estas formas de dosificación unitaria son adecuadas para administrarse de una a cinco veces al día, dependiendo del
5 propósito particular de la terapia, de la fase de la terapia, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para las mismas indicaciones que los fármacos pobremente solubles en agua. Las composiciones farmacéuticas que
10 comprenden una ciclosporina son en particular útiles para:

a) el tratamiento y/o la prevención de rechazo de trasplante de órganos, células, o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas,
15 piel, o córnea. Las composiciones farmacéuticas también se indican para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tal como ocurre algunas veces en seguida del trasplante de médula ósea;

b) el tratamiento y/o la prevención de enfermedad
20 autoinmune y de condiciones inflamatorias, en particular condiciones inflamatorias con una etiología que incluya un componente autoinmune, tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progrediente, y artritis deformans), y enfermedades reumáticas; y

25 c) el tratamiento y/o la prevención de psoriasis.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo que comprenden ciclosporina, se pueden utilizar solas o junto con otros fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores, o anti-inflamatorios. Por ejemplo, se pueden utilizar en
5 combinación con everolimus, sirolimus, tacrolimus, pimecrolimus, ácido micofenólico, micofenolato-sodio, micofenolato-mofetil, un agente de la aceleración del inicio de los linfocitos, por ejemplo FTY720, corticosteroides, o similares.

10 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona:

i. una composición farmacéutica, por ejemplo que comprende ciclosporina, como se define anteriormente, para utilizarse en el tratamiento y/o la prevención de rechazo de
15 trasplante de órganos, células, o tejidos, prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tratamiento y/o prevención de enfermedad autoinmune y de condiciones inflamatorias, y tratamiento y/o prevención de psoriasis;

ii. un método para el tratamiento y/o la prevención
20 de rechazo de trasplante de órganos, células, o tejidos, prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tratamiento y/o prevención de enfermedad autoinmune y condiciones inflamatorias, y tratamiento y/o prevención de psoriasis, el cual comprende administrar una composición de la
25 presente invención, por ejemplo que comprenda ciclosporina, a

un paciente que lo necesite;

iii. el uso de una composición de la presente invención, por ejemplo que comprenda ciclosporina, en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o
5 prevención de rechazo de trasplante de órganos, células, o tejidos, prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tratamiento y/o prevención de enfermedad autoinmune y de condiciones inflamatorias, y tratamiento y/o prevención de psoriasis; o

10 iv. un método como se define anteriormente, el cual comprende co-administrar una composición de la presente invención, por ejemplo que comprenda ciclosporina, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, un fármaco inmunosupresor,
15 inmunomodulador, o anti-inflamatorio.

En seguida hay una descripción, a manera de ejemplo solamente, de las composiciones de esta invención. A menos que se indique de otra manera, los componentes se muestran en porcentaje en peso, basándose en cada composición. Los ejemplos
20 ilustran las composiciones útiles, por ejemplo, en la prevención de rechazo de trasplante, o para el tratamiento de enfermedad autoinmune, después de la administración de una a cinco dosificaciones unitarias/día, en una dosis de 2 a 5 miligramos/kilogramo al día. Los ejemplos se describen con
25 referencia particular a la Ciclosporina A, pero se pueden

obtener composiciones equivalentes empleando cualquier ciclosporina u otro fármaco pobremente soluble en agua.

Ejemplos 1 a 7:

5 Preparación de composiciones en dispersión sólida

Las composiciones de los Ejemplos 1 a 7, en las cantidades indicadas en la Tabla 1, se forman mediante disolver la Ciclosporina A en una mezcla de etanol/acetona, agregar el polímero, el tensoactivo, si está presente, y el medio
10 portador, si está presente, de la Tabla 1, mezclar hasta que se dispersen de una manera homogénea, evaporar los solventes, y secar, moler, y tamizar el residuo resultante.

Tabla 1

15		COMPONENTE	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6	Ej.7
		Ciclosporina A	21%	30%	30%	40%	20%	25%	30%
		PVP K30	-	67%	-	-	-	72%	-
		HPMCP HP50	-	-	67%	55%	75%	-	63%
		Eudragit® L100-55	50%	-	-	-	-	-	-
20		Solulan®	-	3%	-	-	-	3%	-
		Myrj® 59	-	-	3%	5%	5%	-	-
		Brij® 78P	-	-	-	-	-	-	7%
		Lactosa	25%	-	-	-	-	-	-
		Crospovidona	4%	-	-	-	-	-	-

Ejemplos 8 y 9:

Preparación de composiciones en micropartículas

Las composiciones de los Ejemplos 8 y 9, en las cantidades indicadas en la Tabla 2, se forman mediante disolver HPMCP HP50 en cloruro de metileno/acetona, agregar Ciclosporina A y Brij® 78P ó Myrj®59, respectivamente, suministrar el sistema polimérico a una mezcladora junto con una solución de gelatina regulada; evaporar el solvente, lavar para la remoción de los excipientes, y recolectar las micropartículas.

10

Tabla 2

15

COMPONENTE	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Ciclosporina A	30%	40%
HPMCP HP50	63%	55%
Brij® 78P	7%	-
Myrj® 59	-	5%

20

Se pueden hacer otros ejemplos reemplazando el Eudragit® L100-55 ó HPMCP HP50 por cualquiera de los polímeros especificados anteriormente, o reemplazando el Brij® 78P por cualquiera de los tensoactivos especificados anteriormente.

Ejemplo 10:

Las composiciones del Ejemplo 10, en las cantidades indicadas en la Tabla 3, se forman mediante disolver el

25

tensoactivo y la ciclosporina, y suspender el vehículo en etanol, agitar para obtener una suspensión homogénea, y evaporar el solvente bajo presión reducida.

El polvo resultante se muele y se tamiza. Después de la dilución con agua en una proporción de 1+100 a 37°C, se analiza la distribución de la Ciclosporina A entre la fase solubilizada y en partículas mediante centrifugación, seguida por HPLC. Los resultados muestran una mezcla de Ciclosporina A solubilizada (35 por ciento) y en partículas (65 por ciento). Se miden tamaños de partículas de hasta aproximadamente 12.5 micras mediante un microscopio de luz.

Tabla 3:

Cantidad dada en porcentaje en peso

15

20

COMPONENTES	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Ciclosporina A	25%	30%	25%
Brij® 78P	50%	-	-
estearil-lactilato de sodio P55	-	30%	-
Caprinato de sodio	-	-	37%
Lactosa	25%	40%	38%

25

Ejemplo 11:

Las composiciones del Ejemplo 11, en las cantidades indicadas en la Tabla 3, se forman mediante disolver el tensoactivo en etanol, agregar la ciclosporina, agitar para
5 obtener una solución, suministrar el preconcentrado orgánico a una mezcladora junto con una solución acuosa de lactosa, y secar por pulverización la mezcla para obtener un polvo fino.

El polvo resultante se diluye con agua en una proporción de 1+100 a 37°C, y se analiza la distribución de la
10 Ciclosporina A entre la fase solubilizada y en partículas mediante centrifugación seguida por HPLC. Los resultados muestran una mezcla de Ciclosporina A solubilizada (29 por ciento) y en partículas (71 por ciento). Se miden tamaños de partículas de hasta aproximadamente 2.5 micras mediante un
15 microscopio de luz.

Ejemplo 12:

Las composiciones del Ejemplo 12, en las cantidades indicadas en la Tabla 3, se forman mediante disolver el
20 tensoactivo, la ciclosporina, y el vehículo en agua, y secar por pulverización la solución acuosa para obtener un polvo fino.

El polvo resultante se diluye con agua en una proporción en peso de 1+7 a 37°C, y se analiza la distribución
25 de Ciclosporina A entre la fase solubilizada y en partículas

mediante centrifugación seguida por HPLC. Los resultados muestran una mezcla de Ciclosporina A solubilizada (72 por ciento) y en partículas (28 por ciento).

Se pueden hacer otros ejemplos reemplazando el Brij 78P, o el estearoil-lactilato de sodio P55, o el caprinato de sodio, por cualquiera de los tensoactivos especificados anteriormente.

Se pueden hacer otros ejemplos reemplazando la lactosa por cualquiera de los vehículos especificados anteriormente.

Ejemplos 13 y 14:

Preparación d tabletas basadas en partículas en dispersión sólida

Las composiciones de los Ejemplos 13 y 14, en las cantidades indicadas en la Tabla 4, se forman mediante disolver la Ciclosporina A en una mezcla de etanol/acetona, agregar el polímero, el tensoactivo, si está presente, y el medio portador, si está presente, de la Tabla 4, mezclar hasta que se dispersen de una manera homogénea, evaporar los solventes, y secar, moler, y tamizar el residuo resultante. Las partículas resultantes se mezclan con los excipientes adicionales, y se comprimen directamente para obtener tabletas planas.

Las tabletas tienen una dureza (fuerza a la compresión), un tiempo de desintegración, índices de

disolución, como se indica en la Tabla 5.

Tabla 4

	COMPONENTE	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
5	Ciclosporina A	16.7%	14.3%	20%
	PVP K30	-	41.2%	-
	HPMCP HP50	22.9%	-	27.5%
	Solulan®	-	1.7%	-
	Myrj® 59	2.1%	-	2.5%
10	Crospovidona	20%	30%	20%
	Microcelac 100	37.5%	-	29.2%
	difosfato de calcio anhidro	-	12%	-
	estearato de magnesio	0.5%	0.5%	0.5%
	Aerosil 200	0.3%	0.3%	0.3%

15 Tabla 5

		Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
	dureza promedio en N	91	94	95
	tiempo de desintegración en minutos	<1	<8	<1
20	diámetro de la tableta en milímetros	10	11	9
	peso de la tableta en mg	300	350	250
	índice de disolución después de 15 minutos	80%	90%	89%
25	índice de disolución después de 60 minutos	92%	94%	90%

Ejemplo 15**Preparación de tabletas basadas en micropartículas**

Las composiciones del Ejemplo 15, en las cantidades indicadas en la Tabla 4, se forman mediante disolver HPMCP HP50 en cloruro de metileno/acetona, agregar Ciclosporina A y Mirj®59; suministrar el sistema polimérico a una mezcladora junto con una solución de gelatina regulada; evaporar el solvente, lavar para remover los excipientes, y recolectar las micropartículas. Las partículas resultantes se mezclan con los excipientes adicionales, y se comprimen directamente para obtener tabletas planas. Las tabletas tienen una dureza (fuerza a la compresión), un tiempo de desintegración, e índices de disolución como se indican en la Tabla 5.

Ejemplo 16

Se dieron dosis orales individuales de 50 miligramos de Ciclosporina A por animal, de la composición de los Ejemplos 1, 8, 10, 11, y 12, llenada en una cápsula de gelatina dura tamaño 1, correspondiente a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, a perros en ayunas (n = 8), utilizando un diseño de cuadros latinos de dos bloques con un intervalo de una semana entre las administraciones. Las dosis nominales de Ciclosporina A en miligramos/kilogramo de peso del cuerpo se enlistan en la Tabla 6.

Se recolectó sangre (aproximadamente 1 mililitro de

cada uno) de la vena cefálica o yugular a los 0 minutos (= antes de la dosis), y a los 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre en EDTA se almacenaron congeladas debajo de -18°C hasta el bioanálisis.

Las concentraciones en sangre de Ciclosporina A se determinaron mediante un método de radioinmunoensayo (RIA).

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} (concentración más alta observada en sangre); t_{max} (tiempo para alcanzar C_{max}); y AUC (0-24 horas) (área debajo de la curva de concentración en plasma-tiempo desde 0 hasta 24 horas, calculada mediante la regla trapezoidal lineal, en donde las concentraciones debajo del límite de cuantificación (LOQ) se tomaron como "cero"), se enlistan en la Tabla 6.

Tabla 6:

	Composición de						
	Ej.1	Ej.8	Ej.10	Ej.11	Ej.12	Ej.6	Ej.13
Dosis real de CyA [mg/kg]	4.89	4.93	4.05	4.14	4.07	3.45	4.67
AUC(0-24h) [(ng/ml)-h]	1893	1973	935	894	576	2646	3436
C_{max} [ng/ml]	394	441	223	195	136	428	635
t_{max} [h]	1.69	1.28	1.57	1.86	2.57	1.13	1.53

Ejemplo 17

Se dieron dosis orales individuales de 50 miligramos de Ciclosporina A por animal, de la composición del Ejemplo 6, en la forma de una suspensión en agua, correspondientes a
5 aproximadamente 2.5 a 4 miligramos/kilogramo, a perros en ayunas ($n = 10$) utilizando un diseño de cuadros latinos de dos bloques con un intervalo de una semana entre las administraciones. Las dosis nominales de Ciclosporina A en miligramos/kilogramo de peso del cuerpo se enlistan en la Tabla
10 6.

Se recolectó sangre (aproximadamente 1 mililitro de cada uno) de la vena yugular a los 0 minutos (= antes de la dosis), y a los 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, y
15 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre en EDTA se almacenaron congeladas debajo de -18°C hasta el bioanálisis.

Las concentraciones en sangre de Ciclosporina A se determinaron mediante un método de radioinmunoensayo (RIA).

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} (concentración
20 más alta observada en sangre); t_{max} (tiempo para alcanzar C_{max}); y AUC (0-24 horas) (área debajo de la curva de concentración en plasma-tiempo desde 0 hasta 24 horas, calculada mediante la regla trapezoidal lineal, en donde las concentraciones debajo del límite de cuantificación (LOQ) se tomaron como "cero"), se
25 enlistan en la Tabla 6.

Ejemplo 18

Se dieron dosis orales individuales de 50 miligramos de Ciclosporina A por animal, de composiciones de tabletas del Ejemplo 13, correspondientes a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, a perros en ayunas ($n = 7$), utilizando un diseño de cuadros latinos de dos bloques con un intervalo de una semana entre las administraciones. Las dosis nominales de Ciclosporina A en miligramos/kilogramo de peso del cuerpo se enlistan en la Tabla 6.

Se recolectó sangre (aproximadamente 3 mililitros de cada uno) de la vena cefálica a los 0 minutos (= antes de la dosis), y a los 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre en EDTA se almacenaron congeladas debajo de -18°C hasta el bioanálisis.

Las concentraciones en sangre de Ciclosporina A se determinaron mediante un método de radioinmunoensayo (RIA).

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} (concentración más alta observada en sangre); t_{max} (tiempo para alcanzar C_{max}); y AUC (0-24 horas) (área debajo de la curva de concentración en plasma-tiempo desde 0 hasta 24 horas, calculada mediante la regla trapezoidal lineal, en donde las concentraciones debajo del límite de cuantificación (LOQ) se tomaron como "cero"), se enlistan en la Tabla 6.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:
 - 5 (1) un fármaco pobremente soluble en agua,
 - (2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente, y
 - (3) un tensoactivo que es sólido a temperatura ambiente, y que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de entre 8 y 17.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proporción del tensoactivo:fármaco es de 1:1 a 40.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el tensoactivo se selecciona a partir de alquiléteres de polioxietileno, ésteres de ácido graso polietoxilados, o esteroléteres de polietilenglicol (PEG).
- 20 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero se selecciona a partir de polivinilpirrolidona; derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, o tales como ftalato de
- 25 hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de

hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato-ftalato de celulosa; y poli(met)acrilatos.

5. Una composición farmacéutica sólida, la cual
5 comprende:

- (1) un fármaco pobremente soluble en agua,
- (2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente, y
- (3) un tensoactivo aniónico que es sólido a
10 temperatura ambiente.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación
5, en donde el tensoactivo aniónico es caprinato de sodio o
estearoil-lactato de sodio.
15

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación
5 ó 6, la cual se recubre entéricamente.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones anteriores, en donde la composición está en la
forma de una dispersión sólida.

9. Una composición de acuerdo con las
reivindicaciones 1 a 7, en donde el fármaco se encapsula en una
25 matriz polimérica.

10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el fármaco pobremente soluble en agua es Ciclosporina A.

5 11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está sustancialmente libre de un componente hidrofílico.

10 12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está sustancialmente libre de un componente lipofílico.

15 13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual, al diluirse con un medio acuoso, forma un sistema en donde el fármaco pobremente soluble en agua sustancialmente está en la forma de partículas finas.

20 14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, la cual, al diluirse con un medio acuoso, forma un sistema que es una mezcla de fármaco solubilizado y fármaco en partículas.

25 15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, la cual, al diluirse con un medio acuoso, forma un sistema en donde el fármaco pobremente soluble

en agua sustancialmente se solubiliza.

16. El uso de una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o para utilizarse como un inmunosupresor.

17. Un proceso para la producción de una composición de acuerdo con la reivindicación 8, cuyo proceso comprende:

10 (i) disolver, suspender, o dispersar el fármaco y el polímero, si está presente, en un solvente o en una mezcla de solventes,

(ii) agregar el tensoactivo, si está presente, a la mezcla de fármaco/solvente o de fármaco/polímero/solvente,

15 (iii) evaporar el solvente y co-precipitar el fármaco con el polímero y/o el tensoactivo,

(iv) secar el residuo resultante, moler y tamizar las partículas.

20 18. Un proceso para la producción de una composición de acuerdo con la reivindicación 9, cuyo proceso comprende:

(i) la preparación de una fase orgánica interna que comprende al fármaco, al polímero, opcionalmente al tensoactivo, y un solvente orgánico,

25 (ii) la preparación de una fase acuosa externa que

comprende una solución de gelatina regulada,

(iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa,

(iv) endurecer las micropartículas mediante
5 evaporación del solvente.

19. Una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:

- (1) Ciclosporina A, y
- 10 (2) un polímero que es sólido a temperatura ambiente.

20. Una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:

- 15 (1) una ciclosporina, y
- (3) un tensoactivo que es sólido a temperatura ambiente.

RESUMEN

La presente invención proporciona una composición
5 farmacéutica sólida, por ejemplo en la forma de una tableta,
polvo, o cápsula, la cual comprende, por ejemplo, una
ciclosporina.

10

* * * * *

15

20

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRÁMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD [] []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] []
- Descripción de la invención [x] []
- Dibujos de ser estos pertinentes [x] []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [x] []

COMPLETA [x]

INCOMPLETA [] []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [] []
- Representación gráfica y foto gráfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [] []
- Representación gráfica del esquema de trazado [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

Eduar Navarino

Firma Responsable

Fecha: 03-10-2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 m. s. m. m.
Consultador: 362 98 45
Fax: 350 52 20 e-mail: info@si.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02-89159

Fecha: 23 de octubre del 2002

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202027.

Folio 69

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No. 15948

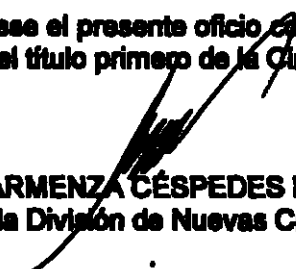
REFERENCIA:	Radicación	02-89159
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Adecuar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos establecidos en la circular única.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

37 [] 2020

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

202027

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

המנהל הכללי של שירות המבחן
מחוז תל אביב
תאריך: 17/11/2002

לכבוד: מנהל שירות המבחן, מחוז תל אביב

ד"ר