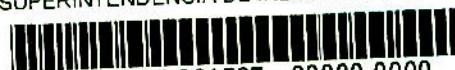


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



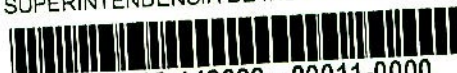
No. 15-061587-00000-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 7-8



Industria y C
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-142692-00011-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios 7-8

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

T= F= 7

TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
ALISPORIVIR.

SOLICITANTE: (1) NOVARTIS AG (2) DEBIOPHARM S.A.

EXPEDIENTE No. 13-142.692

DIRECCIÓN: (1) Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza (2) Forum "apres-
demain" Chemin Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 17 de marzo de 2015

P2013/000094A



No. 15-061587-00000-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-142692-00011-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7-8

DIRECCIÓN
CONVERSIÓN, D

1. Identificación del Trámite



Conversión



DIVISION



FUSION



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante



Persona Natural



Persona Jurídica

(1) NOVARTIS AG (2) DEBIOPHARM S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa



Micro



Pequeña



Mediana



Otra

Documento de identificación



C.C.



C.E.



NIT



Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suiza	(1) Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza (2) Forum "apres-domain" Chemin Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.	(1) Basel (2) Lausanne
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

13-142.692

No. de divisionales

1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No	Fecha	D	M	A
---------------------------	-------	---	---	---

6. Anexos	
☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☒	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CARLOS R. OLARTE	
Nombre y apellidos	Firma
79.782.747	74.295
C.C.	Tarjeta Profesional

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000094A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: (1) NOVARTIS AG (2)
DEBIOPHARM S.A.
Dirección: (1) Lichtstrasse 35, CH-4056
Basel, Suiza (2) Forum "apres-demain" Chemin
Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/072463 Fecha Diciembre 12, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/080176 A3 Fecha Junio 21, 2012

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ALISPORIVIR.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/107, A61K 9/48; A61K 47/10; A61K 47/14;
A61K 47/22; A61K 47/26; A61K 9/00; A61K 38/13.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

IB

IB

(32) Fecha

Diciembre 13, 2010

Febrero 18, 2011

Marzo 25, 2011

(31) Número de Solicitud

61/422,499

PCT/IB2011/000319

PCT/IB2011/000653

9

Comprobante de pago No. 15-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



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.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



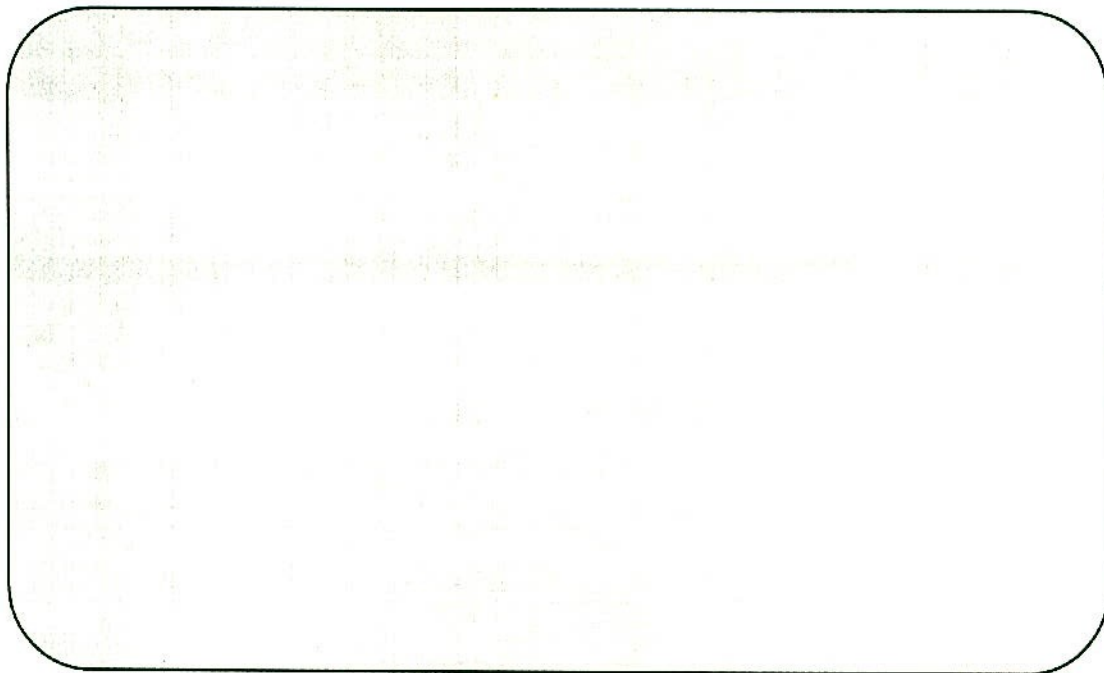
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/072463

GONCALVES, Elisabete

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Portuguesa

RAPP, Karin

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

SUTTER, Bertrand

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

STOWASSER, Frank

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

TRUPP, Bjoern

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

CHABAUT, Sebastian

Forum "apres-demain"
Chemin Messidor 5-7
CH-5911-1002 Lausanne,
Suiza
Nacionalidad: Francesa

THORENS, Julien

Forum "apres-demain"
Chemin Messidor 5-7
CH-5911-1002 Lausanne,
Suiza
Nacionalidad: Francesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

6



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0030551

Bogotá D.C., Marzo 16 de 2015 - 12:02:39

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	30528	16/03/2015		1.434.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-061587-00000-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-142692-00011-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

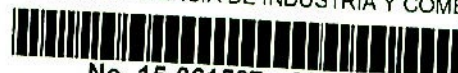
Marzo 16 de 2015 - 12:02:51

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>7</u>
--	---------------------------	-----------------

Dependencia Jerárquica: DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL	Código: 2000
Dependencia Productora: Gr. BANCO DE PATENTES	Código: 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicator:	
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA	
Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: <u>13-142692-11</u> <u>15-61587-0</u>	Solicitante / <i>Quejoso / Demandante / otros.</i>
Prueba excluida: <u>cd</u>	
N°. de Pruebas excluidas: <u>1</u>	
Fecha de emisión de la Prueba:	
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO	
N°. de bloque:	Otras especificaciones:
N°. de rodante:	
N°. de estante:	
N°. de archivador:	
N°. de entrepaño:	
N°. de gaveta:	
N°. de caja:	
IMPORTANTE: - El material gráfico <i>o especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo</i> a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.	
Observaciones: <u>El cd contiene:</u> <u>10 archivos en formato</u> <u>pdf procesados y</u> <u>cargados al sistema.</u> <u>JA</u>	Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMIS
---	-------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-061587-00000-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-8

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 22 Decisión 486/00
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-142692-00011-0000

Fecha: 2015-03-17 16:50:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7-8

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art. 33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000094A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: (1) NOVARTIS AG (2)
DEBIOPHARM S.A.

Dirección: (1) Lichtstrasse 35, CH-4056
Basel, Suiza (2) Forum "apres-demain" Chemin
Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/072463 Fecha Diciembre 12, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/080176 A3 Fecha Junio 21, 2012

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENEN ALISPORIVIR.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/107, A61K 9/48; A61K 47/10; A61K 47/14;
A61K 47/22; A61K 47/26; A61K 9/00; A61K 38/13.

Prioridad

SI X NO

(33) País de Origen

US

IB

IB

(32) Fecha

Diciembre 13, 2010

Febrero 18, 2011

Marzo 25, 2011

(31) Número de Solicitud

61/422,499

PCT/IB2011/000319

PCT/IB2011/000653

9

Comprobante de pago No. 15-

Fecha



ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

P2013/000094A

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

(1) NOVARTIS AG (2) DEBIOPHARM S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro

☐ Pequeña

☐ Mediana

☐ Otra

Documento de Identificación

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suiza	(1) Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza (2) Forum "apres-demain" Chemin Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.	(1)Basel (2) Lausanne
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

13-142.692

No. de divisionales

1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

PI02-F05 vr7 (2013-01-14)

5. Comprobante de Pago No	_____	Fecha	D	M	A
---------------------------	-------	-------	---	---	---

6. Anexos	
☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☒	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CARLOS R. OLARTE	_____
Nombre y apellidos	Firma
79.782.747	74.295
C.C.	Tarjeta Profesional

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/072463

GONCALVES, Elisabete

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Portuguesa

RAPP, Karin

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

SUTTER, Bertrand

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

STOWASSER, Frank

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

TRUPP, Bjoern

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

CHABAUT, Sebastian

Forum "apres-demain"
Chemin Messidor 5-7
CH-5911-1002 Lausanne,
Suiza
Nacionalidad: Francesa

THORENS, Julien

Forum "apres-demain"
Chemin Messidor 5-7
CH-5911-1002 Lausanne,
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

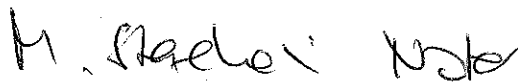
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

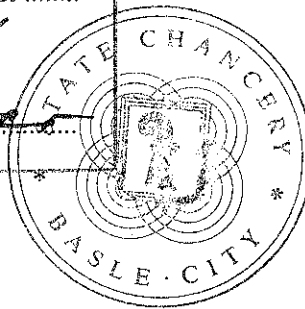
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

General Power

The undersigned,

DEBIOPHARM INTERNATIONAL S.A.

domiciled in

Forum "apres-demain" Chemin Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

DEBIOPHARM INTERNATIONAL S.A.

domiciliado en

Forum "apres-demain" Chemin Messidor 5-7 CH-5911-1002 Lausanne, Suiza.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.


Signature/Firma: **Vanessa Currat, Director Legal Affairs**

Date/Fecha: 30 August 2013

City/Country/Ciudad,País: Lausanne, Switzerland

NO legalization is required

**DEBIOPHARM
INTERNATIONAL S.A.**
Forum «après-demain»
Chemin Messidor 5-7
Case postale 5911
CH-1002 Lausanne
Tél. 021 321 01 11

To whom it may concern

Lausanne, June 2013

Change of name of Debiopharm SA

Dear Madam, dear Sir,

We are pleased to inform you that since **June 1, 2013**,

Debiopharm SA

has become

Debiopharm International SA

This change aims at harmonizing the name of our different companies under a single one: **DEBIOPHARM**, accompanied by a descriptive name specifying the role of each affiliate of the group. This unity strengthens our mission to develop high valued drugs which focus exclusively on patients needs. As such, each company plays a specific part.

Therefore, please make sure that the only name used when corresponding with us will now be **"Debiopharm International SA"**.

This is a change of our company name. Everything else will remain unchanged (legal forms, managing directors, contact persons, product program, etc.) and there is no impact on existing agreements with your company, which will remain in full force and effect.

We are looking forward to pursuing our fruitful collaboration with you and remain,

Yours faithfully,


Bertrand Ducrey

CEO

A qui de droit

Lausanne, juin 2013

Changement de nom de Debiopharm SA

Madame, Monsieur,

Nous sommes heureux de vous informer que depuis le **1^{er} juin 2013**,

Debiopharm SA

est devenu

Debiopharm International SA

Ce changement a pour but d'unifier le nom de nos différentes sociétés sous une dénomination commune : **DEBIOPHARM**, accompagnée d'un qualificatif précisant le rôle de chaque entreprise au sein du groupe. Cette unité renforce, s'il en était besoin, notre mission : le développement de médicaments à haute valeur ajoutée tourné exclusivement vers les besoins des patients. Pour atteindre cet objectif, chaque société a son rôle à jouer.

Aussi, merci d'utiliser désormais le nom **"Debiopharm International SA"** dans toute correspondance avec notre entreprise.

Ceci est un changement de la raison sociale de notre société, n'impliquant aucune autre modification (la forme juridique, le comité de direction, les personnes de contact, les programmes de produits, etc., demeurant inchangés), et n'ayant aucune incidence sur les contrats existants avec votre entreprise, lesquels restent en vigueur.

En nous réjouissant de poursuivre notre collaboration fructueuse, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos salutations les meilleures.



(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/072463

(22) International Filing Date:
12 December 2011 (12.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/422,499 13 December 2010 (13.12.2010) US
PCT/IB2011/000319
18 February 2011 (18.02.2011) IB
PCT/IB2011/000653 25 March 2011 (25.03.2011) IB

(71) Applicants (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **DEBIOPHARM S.A.** [CH/CH]; Forum "apres-demain", Chemin Messidor 5-7, CH-5911-1002 Lausanne (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GONCALVES, Elisabete** [PT/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RAPP, Karin** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **SUTTER, Bertrand** [FR/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **STOWASSER, Frank** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **TRUPP, Bjoern** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **CHABAUT, Sebastian** [FR/CH]; c/o Debiopharm S.A., Forum "apres-

demain", Chemin Messidor 5-7, CH-5911-1002 Lausanne (CH). **THORENS, Julien** [FR/CH]; c/o Debiopharm S.A., Forum "apres-demain", Chemin Messidor 5-7, CH-5911-1002 Lausanne (CH).

(74) Agent: **LEON, Susanna**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The invention provides lipid-based pharmaceutical compositions comprising alisporivir.



WO 2012/080176 A2

Pharmaceutical Compositions

The present invention relates to lipid-based compositions, specifically to lipid-/surfactant-based compositions for oral administration of cyclophilin binding non-immunosuppressive cyclosporins, in particular, compositions having alisporivir as an active agent.

PCT/EP 2004/009804, WO 2005/021028, or WO 2006/071619 disclose non-immunosuppressive cyclosporins which bind to cyclophilin and which have also been found to have an inhibitory effect on Hepatitis C virus (HCV). Alisporivir (Debio-025) is a cyclophilin (Cyp) inhibitor and its mode of action as an anti-HCV agent is via inhibition of host proteins, in particular of cyclophilin A, that are directly involved in HCV replication.

Cyclosporins are sparingly soluble in water and, therefore, are difficult to formulate into commercially acceptable formulations. Microemulsion preconcentrates, as lipid-/surfactant-based formulations consisting of a hydrophilic phase, a lipophilic phase and poorly-water soluble drugs, such as cyclosporin A have been described, for example, in the UK patent application No 2 222 770 A (equivalent to DE-A-39 30 928).

The provision of dosage forms which can contain cyclosporins in sufficiently high concentration to permit convenient use and to achieve proper exposure in humans represents an additional difficulty in formulating cyclosporins. Moreover, supersaturated formulations are usually undesirable due to their unpredictable stabilities.

Summary of the Disclosure

Surprisingly, it is seen that, depending on the formulation, water content varying from 2% to 15% by weight of the composition is required in order to develop thermodynamically stable, non-supersaturated formulations of alisporivir with a high drug load of about 15 to about 20% by weight of the composition.

In accordance with the present invention, a particularly stable pre-concentrate has been found. Specifically, lipid-/surfactant-based pharmaceutical compositions with poorly-water soluble drugs, such as alisporivir, having a high drug load of about 15 to about 20% by weight of the composition, are obtained using water content from about 2% to about 15% by weight of the composition. In contrast to the teaching of the art, such compositions can, in practice, be prepared comprising water as an essential component.

The present invention provides a lipid-/surfactant-based pharmaceutical composition comprising alisporivir, a carrier medium comprising a lipophilic component, a surfactant, a hydrophilic component and water.

- 5 Alisporivir may be in amorphous or crystalline form and can include any pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

The pharmaceutical compositions of the present invention are preferably for oral administration but may be suitable for buccal, pulmonal, topical, rectal or vaginal administration.

- 10 In a further aspect of the present invention, a pre-concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation comprises alisporivir, a lipophilic component, a surfactant, a hydrophilic component and water is disclosed.

- The pharmaceutical composition in the form of a pre-concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation contains the active agent, as herein defined and is capable of producing
15 colloidal structures when diluted with an aqueous medium, for example water, or gastric juices. The colloidal structures are preferably liquid droplets wherein the liquid droplets are in the emulsion size range or in the microemulsion size range.

- In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising alisporivir for administration to a subject in need thereof, wherein the pharmaceutical
20 composition is in the form of a pre-concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation.

In a further aspect, the present invention provides an emulsion or a microemulsion comprising alisporivir as the active agent, a carrier medium that comprises a lipophilic component, a surfactant, a hydrophilic component and water.

- The colloidal structures of the microemulsion or emulsion form spontaneously or substantially
25 spontaneously when the components of the composition of the invention are brought into contact with an aqueous medium, e.g. by simple shaking by hand for a short period of time, for example for 10 seconds. The compositions of the invention are kinetically stable, e.g. for at least 15 minutes or up to 4 hours, or even to 24 hours or longer.

Brief Description of the Figure

Figures 1, 2 and 3 are graphs which illustrate the impact of water in the equilibrium solubility of various formulations comprising alisporivir according to the Examples.

Figure 4 shows the impact of water, ethanol, and glycerol and their interactions in the equilibrium solubility of DEB025 Ethanol solvate in formulation according to Example A1.

Detailed Description of the Disclosure

The lipophilic component comprises one or more lipophilic substances. The hydrophilic component comprises one or more hydrophilic substances. The surfactant comprises one or more surfactants.

The compositions of the invention may include a variety of additives including antioxidants, antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers, preservatives, flavours, sweeteners and further components such as those described in Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, 5th revised and expanded edition (2002). These additives will conveniently be dissolved in the carrier medium.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a pre-concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation for oral administration, comprising:

- 1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition,
 - 2) a lipophilic component,
 - 3) a surfactant,
 - 4) a hydrophilic component, and
 - 5) water in an amount of about 2% to about 15% by weight of the composition, preferably of about 4% to about 10% by weight of the composition.
- The lipophilic component is selected from the group consisting of glyceryl mono-C6-C14-fatty acid esters, mixtures of mono- and di-glycerides of C6-C18 fatty acids, glyceryl di-C6-C18-fatty acid esters, medium chain fatty acid triglyceride, glyceryl mono-C16-C18-

- fatty acid esters, mixed mono-, di-, tri-glycerides, acetylated monoglycerides (C18), propylene glycol monofatty acid esters, propylene glycol mono- and di- fatty acid esters, propylene glycol diesters, propylene glycol monoacetate and propylene glycol diacetate, transesterified ethoxylated vegetable oils, sorbitan fatty acid esters, esterified compounds of fatty acid and primary alcohols, glycerol triacetate or (1,2,3)-triacetin, acetyl triethyl citrate, tributylcitrate or acetyl tributyl citrate, polyglycerol fatty acid esters, PEG-fatty alcohol ether, fatty alcohols and fatty acids, tocopherol and its derivatives (e.g. acetate), pharmaceutically acceptable oils, alkylene polyol ethers or esters, hydrocarbons, ethylene glycol esters, pentaerythriol fatty acid esters and polyalkylene glycol ethers
- 10 The surfactant is selected from the group consisting of reaction products of a natural or hydrogenated castor oil and ethylene oxide, polyoxyethylene-sorbitan-fatty acid esters, polyoxyethylene fatty acid esters, polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers and block co-polymers or poloxamers, polyoxyethylene mono esters of a saturated C10 to C22, polyoxyethylene alkyl ethers, sodium alkyl sulfates and sulfonates, and sodium alkyl
- 15 aryl sulfonates, water soluble tocopheryl polyethylene glycol succinic acid esters (TPGS), polyglycerol fatty acid esters, alkylene polyol ethers or esters, polyethylene glycol glyceryl fatty acid esters, sterols and derivatives thereof, transesterified, polyoxyethylated caprylic-capric acid glycerides, sugar fatty acid esters, PEG sterol ethers, dioctylsodiumsulfosuccinate, phospholipids, salts of fatty acids, fatty acid sulfates and
- 20 sulfonates, salts of acylated amino acids, medium or long-chain alkyl, e.g. C6-C18, ammonium salts.

- The hydrophilic component is selected from the group consisting of polyethylene glycol glyceryl C₆-C₁₀ fatty acid esters, N-alkylpyrrolidone, benzyl alcohol, triethyl citrate, polyethylene glycols, ethanol, transcitol (C₂H₅-[O-(CH₂)₂]₂-OH), glycofufol (also known as
- 25 tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether), 1,2-propylene glycol, dimethylisosorbide (Arlasolve), triethylenglycol, ethylacetate, glycerol, sorbitol and ethyl lactate.

- The hydrophilic component can also be but does not have to be a solvent for the drug substance. Hydrophilic components with an amphiphilic nature can function as co-
- 30 surfactants, although they are not usually regarded as surfactants, due to their ability to further reduce the surface tension below the level achieved with the surfactants. Typically, hydrophilic components which are also co-surfactants for alisporivir include for instance ethanol, glycerol or sorbitol, preferably ethanol or glycerol.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition as defined above and wherein the water in an amount of about 4 to about 5% by weight of the composition.

5 In yet another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising alisporivir in an amount of about 19% to about 20% by weight of the composition and the water is in an amount of about 4% to about 5% by weight of the composition.

10 In yet another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising alisporivir in an amount of about 19% to about 20% by weight of the composition, water in an amount of about 2% to about 15%, preferably of about 2% to about 5%, by weight of the composition and a hydrophilic component in an amount of about 5% to about 25%, preferably suitable hydrophilic components include for instance ethanol and/or polyethylene glycol.

15 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a pre-concentrate such as lipid-/surfactant-based formulation, for oral administration comprising:

- 1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition,
- 2) a lipophilic component,
- 3) a surfactant,
- 20 4) a polyethylene glycol, and
- 5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a pre-concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation, for oral administration comprising:

- 25
- 1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition,
 - 2) a lipophilic component,
 - 3) a surfactant,

- 6 -

4) a hydrophilic component and a polyethylene glycol, and

5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a pre-concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation, for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 19% to about 20% by weight of the composition,

2) a lipophilic component,

3) a surfactant,

4) ethanol, and

5) water in an amount of about 4% to about 5% by weight of the composition.

The compositions of the present invention include a hydrophilic component or phase.

Suitable hydrophilic compounds or components include:

1) Polyethylene glycol glyceryl C₈-C₁₀ fatty acid esters

The fatty acid ester may include mono and/or di and/or tri fatty acid esters. It optionally includes both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₈-C₁₀. The polyethylene glycols may have e.g. from 5 to 10 [CH₂-CH₂-O] units, e.g. 7 units. A particularly suitable fatty acid ester is polyethylene glycol (7) glyceryl monococoate, which is commercially available, e.g. under the trade name Cetiol® HE, e.g. from Henkel KGaA. Cetiol® HE has a D. (20°) of 1,05, an acid value of less than 5, a saponification value of about 95, a hydroxyl value of about 180 and an iodine value of less than 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 1, page 410) or Lipestrol E-810.

2) N-alkylpyrrolidone

Particularly suitable is, e.g. N-Methyl-2-pyrrolidone, e.g. as commercially available under the trade name Pharmsolve™, from e.g. International Specialty Products (ISP). N-methylpyrrolidone exhibits the following additional characterising data: molecular

weight 99,1, D.²⁵ 1,027-1,028, purity (as area % by GC) (including Methyl Isomers) 99.85% min (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 2, page 1303, manufacturer information).

3) Benzyl alcohol

This is commercially available from e.g. Merck or may be obtained by distillation of benzyl chloride with potassium or sodium carbonate. Benzyl alcohol exhibits the following additional characterising data: molecular weight 108,14, D. 1,043-1,049, n_D 1,538-1,541. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 1, page 301; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition *loc. cit.*, page 41).

4) Triethyl citrate

Can be obtained esterifying citric acid and ethanol. Triethyl citrate is commercially available, e.g. under the trade names Citroflex® 2, or in a pharmaceutical grade under the name TEC-PG/N, from e.g. Morflex Inc. Particularly suitable is triethyl citrate which has molecular weight of 276,3, a specific gravity of 1,135-1,139, a refractive index of 1,439-1,441, a viscosity (25°) of 35,2 mPa s, assay (anhydrous basis) 99,0-100,5 %, water max. 0,25 % (Fiedler, H. P., *loc. cit.*, , vol 1, page 446; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", *loc. cit.*, page 573).

5) Polyethylene glycols e.g. Polyethylene glycol 400 (PEG400), polyethylene glycol 300 (PEG300).

6) Ethanol

Other suitable hydrophilic compounds include transcitol (C₂H₅-[O-(CH₂)₂]₂-OH), glycofurool (also known as tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether), 1,2-propylene glycol, dimethylisosorbide (Arlasolve), triethylenglycol, ethylacetate, and ethyllactate.

The hydrophilic component may comprise 5 to 60 % by weight of the composition of the invention, e.g. 10 to 50%; preferably 10 to 40 % by weight, more preferably about 10 to about 30% by weight, most preferred about 20% by weight.

The hydrophilic component may comprise one component or a mixture of two or more hydrophilic components. The ratio of main hydrophilic component to hydrophilic co-component is typically from about 0.5:1 to about 2: 1.

The compositions of the invention include a lipophilic component or phase. The lipophilic component is preferably characterized by a low HLB value of less than 10, e.g. up to 8.

Suitable lipophilic components include:

1) Glyceryl mono-C₆-C₁₄-fatty acid esters

5 These may be obtained by esterifying glycerol with vegetable oil followed by molecular distillation. Monoglycerides suitable for use in the compositions of the invention include both symmetric (i.e. β -monoglycerides) as well as asymmetric monoglycerides (α -monoglycerides). They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid) as well as mixed glycerides (i.e. 10 in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids) The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₈-C₁₄. Particularly suitable are caprylic or lauric acid monoglycerides which are commercially available, e.g. under the trade names Imwitor® 308 or Imwitor® 312, respectively, from e.g. sasol. For example Imwitor® 308 15 comprises at least 80 % monoglycerides and exhibits the following additional characterising data: free glycerol max 6 %, acid value max. 3, saponification value 245-265, iodine value max. 1, water content max. 1 %. Typically it comprises 1 % free glycerol, 90 % monoglycerides, 7 % diglycerides, 1 % triglycerides (H. Fiedler, *loc. cit.*, volume 1, page 906). A further example is Capmul MCM C8 from Abitec Corporation.

20 2) Mixtures of mono- and di-glycerides of C₆-C₁₈ fatty acids

These may include both symmetric (i.e. β -monoglycerides and α,α^1 -diglycerides) as well as asymmetric mono- and di-glycerides (i.e. α -monoglycerides and α,β -diglycerides) and acetylated derivatives thereof. They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid) as well as mixed glycerides (i.e. in which the fatty acid constituent is composed of 25 various fatty acids) and any derivatives thereof with lactic or citric acid. The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₈-C₁₀. Particularly suitable are mixed caprylic and capric acid mono- and di-glycerides as commercially available, e.g. under the trade name Imwitor® 30 742 or Imwitor 928, from e.g. Sasol. For example Imwitor® 742 comprises at least 45% monoglycerides and exhibits the following additional characterising data: free glycerol

max. 2 %, acid value max. 2, saponification value 250-280, iodine value max. 1, water max. 2 % (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 1, page 906). Other suitable mixtures comprise mono/diglycerides of caprylic/capric acid in glycerol as known and commercially available under e.g. the trade name Capmul® MCM from e.g. Abitec Corporation.

- 5 Capmul® MCM exhibits the following additional characterising data: acid value 2.5 max., alpha-Mono (as oleate) 80% min., free glycerol 2.5% max., iodine value 1 max., chain length distribution: caproic acid (C6) 3% max., caprylic acid (C8) 75% min., capric acid (C10) 10% min., lauric acid (C12) 1.5% max., moisture (by Karl Fisher) 0.5% max. (manufacturer information). Suitable examples of mono-/di-glycerides with
10 additional derivatization with lactic or citric acid are those marketed under the brand names of Imwitor 375, 377 or 380 by sasol. Furthermore, the fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₁₆-C₁₈. A suitable example is Tegin® O (glyceryl oleate) exhibiting the following additional characterising data: monoglyceride content 55-65%, peroxide value max. 10,
15 water content max. 1%, acid value max. 2, iodine value 70-76, saponification value 158-175, free glycerol max. 2%, (manufacturer information).

3) Glyceryl di- C₆-C₁₈-fatty acid esters

- These may include symmetric (i.e. α,α^1 -diglycerides) and asymmetric diglycerides (i.e. α,β -diglycerides) and acetylated derivatives thereof. They also include both uniform
20 glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid) as well as mixed glycerides (i.e. in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids) and any acetylated derivatives thereof. The fatty acid constituent can include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from C₆-C₁₈, e.g. C₆-C₁₆, e.g. C₈-C₁₀, e.g. C₈. Particularly suitable is caprylic diglycerides,
25 which is commercially available, e.g. under the trade name Sunfat® GDC-S, e.g. from Taiyo Kagaku Co., Ltd. Sunfat® GDC-S has an acid value of about 0.3, a diglyceride content of about 78.8%, and a monoester content of about 8.9.

4) Medium chain fatty acid triglyceride

- These may include triglycerides of saturated fatty acid having 6 to 12, e.g. 8 to 10,
30 carbon atoms. Suitable medium chain fatty acid triglycerides are those known and commercially available under the trade names Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®810, Miglyol®812, Miglyol®818, Mazol®, Sefsol®860,

Sefsol®870; Miglyol®812 being the most preferred. Miglyol®812 is a fractionated coconut oil comprising caprylic-capric acid triglycerides and having a molecular weight of about 520 Daltons. Fatty acid composition = C₆ max. about 3%, C₈ about 50 to 65%, C₁₀ about 30 to 45%, C₁₂ max 5%; acid value about 0.1; saponification value about 330 to 345; iodine value max 1. Miglyol® 812 is available from Condea. Neobee® M 5 F is a fractionated caprylic-capric acid triglyceride available from coconut oil; acid value max. 0.2; saponification value about 335 to 360; iodine value max 0.5, water content max. 0,15%, D.²⁰ 0,930-0,960, n_D²⁰ 1,448-1,451 (manufacturer information). Neobee® M 5 F is available from Stepan Europe. A further example is Miglyol 829 containing additionally esters with succinic acid.

5) Glyceryl mono-C₁₆-C₁₈-fatty acid esters

These may be obtained by esterifying glycerol with vegetable oil followed by molecular distillation. Monoglycerides suitable for use in the compositions of the invention include both symmetric (i.e. β-monoglycerides) as well as asymmetric monoglycerides (α-monoglycerides. They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid) as well as mixed glycerides (i.e. in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids). The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₁₆-C₁₈. Suitable examples include GMOrphic by Eastman, Rylo MG20 distilled monoglyceride by Danisco Ingredients, or Monomuls 90-O18 by Henkel. For example GMOrphic®-80 (glyceryl monooleate) exhibits the following additional characterising data: monoglyceride content min. 94%, C18:1 content 75% min., peroxide value max. 2.5, C18:2 + C18:3 max. 15%, C16:0 + C18:0 + C20:0 max. 10%, water max. 2%, acid value max. 3, iodine value 65-75, saponification value 155-165, free glycerine max. 1%, hydroxyl number 300-330 (manufacturer information).

6) Mixed mono-, di-, tri-glycerides

These may include mixed mono-, di-, tri-glycerides that are commercially available under the trade name Maisine® from Gattefossé. They are transesterification products of corn oil and glycerol. Such products are comprised predominantly of linoleic and oleic acid mono-, di- and tri-glycerides together with minor amounts of palmitic and stearic acid mono-, di- and tri-glycerides (corn oil itself being comprised of ca. 56% by weight linoleic acid, 30% oleic acid, ca. 10% palmitic and ca. 3% stearic acid

constituents). Physical characteristics are: free glycerol max 10%, monoglycerides ca. 40%, diglycerides ca. 40%, triglycerides ca. 10%, free oleic acid content ca. 1%. Further physical characteristics are: acid value max. 2, iodine value of 85-105, saponification value of 150-175, mineral acid content = 0. The fatty acid content for Maisine® is typically: palmitic acid ca. 11%, stearic acid ca. 2.5%, oleic acid ca. 29%, linoleic acid ca. 56%, others ca. 1.5% (H. Fiedler, *loc. cit.*, volume 2, page 1079; manufacturer information).

Mixed mono-, di-, tri-glycerides preferably comprise mixtures of C₈ to C₁₀ or C₁₂₋₂₀ fatty acid mono-, di- and tri-glycerides, especially mixed C₁₆₋₁₈ fatty acid mono-, di- and triglycerides. The fatty acid component of the mixed mono-, di- and tri-glycerides may comprise both saturated and unsaturated fatty acid residues. Preferably however they are predominantly comprised of unsaturated fatty acid residues; in particular C₁₈ unsaturated fatty acid residues. Suitably the mixed mono-, di-, tri-glycerides comprise at least 60%, preferably at least 75%, more preferably at least 85% by weight of a C₁₈ unsaturated fatty acid (for example linolenic, linoleic and oleic acid) mono-, di- and tri-glycerides. Suitably the mixed mono-, di-, tri-glycerides comprise less than 20%, for example about 15% or 10% by weight or less, saturated fatty acid (for example palmitic and stearic acid) mono-, di- and tri-glycerides. Mixed mono-, di-, tri-glycerides are preferably predominantly comprised of mono- and di-glycerides; for example mono- and di-glycerides comprise at least 50%, more preferably at least 70% based on the total weight of the lipophilic phase or component. More preferably, the mono- and di-glycerides comprise at least 75% (for example about 80% or 85% by weight of the lipophilic component. Preferably monoglycerides comprise from about 25 to about 50%, based on the total weight of the lipophilic component, of the mixed mono-, di-, tri-glycerides. More preferably from about 30 to about 40% (for example 35 to 40%) monoglycerides are present. Preferably diglycerides comprise from about 30 to about 60%, based on the total weight of the lipophilic component, of the mixed mono-, di-, tri-glycerides. More preferably from about 40 to about 55% (for example 48 to 50%) diglycerides are present. Triglycerides suitably comprise at least 5% but less than about 25 %, based on the total weight of the lipophilic component, of the mixed mono-, di-, tri-glycerides. More preferably from about 7.5 to about 15% (for example from about 9 to 12%) triglycerides are present. Mixed mono-, di-, tri-glycerides may be prepared by admixture of individual mono-, di- or tri-glycerides in appropriate relative proportion. Conveniently however they comprise trans-esterification products of

vegetable oils, for example almond oil, ground nut oil, olive oil, peach oil, palm oil or, preferably, corn oil, sunflower oil or safflower oil and most preferably corn oil, with glycerol. Such transesterification products are generally obtained as described in GB 2 257 359 or WO 94/09211. Preferably some of the glycerol is first removed to give a

5 "substantially glycerol free batch" when soft gelatine capsules are to be made.

Purified transesterification products of corn oil and glycerol provide particularly suitable mixed mono-, di-, and tri-glycerides hereinafter referred to as "refined oil" and produced according to procedures described in United Kingdom patent specification GB 2,257,359 or international patent publication WO 94/09211.

10 7) Acetylated monoglycerides (C18)

These may include, for example, Myvacet 9-45.

8) Propylene glycol monofatty acid esters

The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₈-C₁₂. Particularly suitable are propylene glycol mono ester of caprylic and lauric acid as commercially available, e.g. under the trade

15 names Sefsol® 218, Capryol®90 or Lauroglycol®90, from e.g. Nikko Chemicals Co., Ltd. or Gattefossé or Capmul PG-8 from Abitec Corporation. For example Lauroglycol®90 exhibits the following additional characterising data: acid value max. 8, saponification value 200-220, iodine value max. 5, free propylene glycol content max.

20 5%, monoester content min. 90% (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 2, page 1025, manufacturer information); Sefsol® 218 exhibits the following additional characterising data: acid value max. 5, hydroxy value 220-280.

9) Propylene glycol mono- and di- fatty acid esters

These may include Laroglycol FCC and Capryol PGMC.

25 10) Propylene glycol diesters

Propylene glycol di-fatty acid esters such as propylene glycol dicaprylate (which is commercially available under the trade name Miglyol® 840 from e.g. sasol; H. Fiedler, *loc. cit.*, volume 2, page 1130) or Captex 200 from Abitec Corporation.

11) Propylene glycol monoacetate and propylene glycol diacetate

12) Transesterified ethoxylated vegetable oils

These may include transesterified ethoxylated vegetable oils such as those obtained by reacting various natural vegetable oils (for example, corn oil, maize oil, castor oil, kernel oil, almond oil, ground nut oil, olive oil, soybean oil, sunflower oil, safflower oil and palm oil, or mixtures thereof) with polyethylene glycols that have an average molecular weight of from 200 to 800, in the presence of an appropriate catalyst. These procedures are described in United States patent specification US 3,288,824. Transesterified ethoxylated corn oil is particularly preferred.

Transesterified ethoxylated vegetable oils are known and are commercially available under the trade name Labrafil® (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 2, page 994). Examples are Labrafil® M 2125 CS (obtained from corn oil and having an acid value of less than about 2, a saponification value of 155 to 175, an HLB value of 3 to 4, and an iodine value of 90 to 110), and Labrafil® M 1944 CS (obtained from kernel oil and having an acid value of about 2, a saponification value of 145 to 175 and an iodine value of 60 to 90). Labrafil® M 2130 CS (which is a transesterification product of a C₁₂₋₁₈ glyceride and polyethylene glycol and which has a melting point of about 35 to 40°C, an acid value of less than about 2, a saponification value of 185 to 200 and an iodine value of less than about 3) may also be used. The preferred transesterified ethoxylated vegetable oil is Labrafil® M 2125 CS which can be obtained, for example, from Gattefossé, Saint-Priest Cedex, France.

13) Sorbitan fatty acid esters

Such esters may include e.g. sorbitan mono C₁₂₋₁₈ fatty acid esters, or sorbitan tri C₁₂₋₁₈ fatty acid esters are commercially available under the trade mark Span® from e.g. uniqema. An especially preferred product of this class is e.g. Span® 20 (sorbitan monolaurate) or Span® 80 (sorbitan monooleate) (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1571; Handbook of Pharmaceutical Excipients, , *loc. cit.*, page 511).

14) Esterified compounds of fatty acid and primary alcohols

These may include esterified compounds of fatty acid having 8 to 20 carbon atoms and primary alcohol having 2 to 3 carbon atoms, for example, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, ethyl linoleate, ethyl oleate, ethylmyristate etc., with an esterified compound

of linoleic acid and ethanol being particularly preferable, also isopropylmyristat and isopropylpalmitat.

15) Glycerol triacetate or (1,2,3)-triacetin

May be obtained by esterifying glycerin with acetic anhydride. Glycerol triacetate is commercially available as, e.g. Priacetin® 1580 from Unichema International, or as Eastman™ Triacetin from Eastman, or from Courtaulds Chemicals Ltd. Glycerol triacetate exhibits the following additional characterising data: molecular weight 218,03, $D_{20}^{20,3}$ 1,159-1,163, n_D^{20} 1,430-1,434, water content max. 0.2 %, viscosity (25°) 17.4 mPa s, acid value max. 0.1, saponification value of about 766-774, triacetin content 97% min. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 2, page 1720; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, page 534, manufacturer information).

16) Acetyl triethyl citrate

This may be obtained by esterification of citric acid and ethanol, followed by acetylation with acetic anhydride, respectively. Acetyl triethyl citrate is commercially available, e.g. under the trade name Citroflex® A-2, from e.g. Morflex Inc.

17) Tributylcitrate or acetyl tributyl citrate

18) Polyglycerol fatty acid esters

These have for example from 2 to 10, e.g. 6 glycerol units. The fatty acid constituent can include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₈-C₁₈. Particularly suitable is e.g. Plurol Oleique CC497 from Gattefossé, having a saponification value of 133-155 and a saponification value of 196-244. Further suitable polyglycerol fatty acid esters include diglyceryl monooleate (DGMO) and Hexaglyn-5-O, as known and commercially available from e.g. Nikko Chemicals Co., Ltd.

19) PEG-fatty alcohol ether

This may include Brij 30™ polyoxyethylene(4) lauryl ether.

20) Fatty alcohols and fatty acids

Fatty acids may be obtained by hydrolysing various animal and vegetable fats or oils, such as olive oil, followed by separation of the liquid acids. The fatty acid/alcohol

constituent can include both saturated and mono- or di-unsaturated fatty acids/alcohols having a chain length of from e.g. C₆-C₂₀. Particularly suitable are, e.g. oleic acid, oleyl alcohol, linoleic acid, capric acid, caprylic acid, caproic acid, tetradecanol, dodecanol, or decanol. Oleyl alcohol is commercially available under the trade mark HD-Eutanol® V from e.g. Henkel KGaA. Oleyl alcohol exhibits the following additional characterising data: acid value max 0.1, hydroxy value of about 210, iodine value of about 95, saponification value max 1, D.²⁰ about 0,849, n_D²⁰ 1,462, molecular weight 268, viscosity (20°) about 35 mPa s (manufacturer information). Oleic acid exhibits the following additional characterising data: molecular weight 282,47, D.²⁰ 0,895, n_D²⁰ 1,45823, acid value 195-202, iodine value 85-95, viscosity (25°) 26 mPa s (H. Fiedler, *loc. cit.*, volume 2, page 1236; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd Edition, Editors A. Wade and P. J. Weller (1994), Joint publication of American Pharmaceutical Assoc., Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England, page 325).

21) Tocopherol and its derivatives (e.g. acetate)

These may include Coviox T-70, Copherol 1250, Copherol F-1300, Covitol 1360 and Covitol 1100.

22) Pharmaceutically acceptable oils

Alternatively, the lipophilic component comprises e.g. a pharmaceutically acceptable oil, preferably with an unsaturated component such as a vegetable oil.

23) Alkylene polyol ethers or esters

These may include C₃₋₅alkylene triols, in particular glycerol, ethers or esters. Suitable C₃₋₅alkylene triol ethers or esters include mixed ethers or esters, i.e. components including other ether or ester ingredients, for example transesterification products of C₃₋₅alkylene triol esters with other mono-, di- or poly-ols. Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters are mixed C₃₋₅alkylene triol/poly-(C₂₋₄alkylene) glycol fatty acid esters, especially mixed glycerol/polyethylene- or polypropylene-glycol fatty acid esters.

Especially suitable alkylene polyol ethers or esters include products obtainable by transesterification of glycerides, e.g. triglycerides, with poly-(C₂₋₄alkylene) glycols, e.g.

poly-ethylene glycols and, optionally, glycerol. Such transesterification products are generally obtained by alcoholysis of glycerides, e.g. triglycerides, in the presence of a poly-(C₂₋₄alkylene) glycol, e.g. polyethylene glycol and, optionally, glycerol (i.e. to effect transesterification from the glyceride to the poly-alkylene glycol/glycerol component, i.e. via poly-alkylene glycolysis/glycerolysis).

In general such reaction is effected by reacting the indicated components (glyceride, polyalkylene glycol and, optionally, glycerol) at elevated temperature under an inert atmosphere with continuous agitation.

Preferred glycerides are fatty acid triglycerides, e.g. (C₁₀₋₂₂fatty acid) triglycerides, including natural and hydrogenated oils, in particular vegetable oils. Suitable vegetable oils include, for example, olive, almond, peanut, coconut, palm, soybean and wheat germ oils and, in particular, natural or hydrogenated oils rich in (C₁₂₋₁₈fatty acid) ester residues. Preferred polyalkylene glycol materials are polyethylene glycols, in particular polyethylene glycols having a molecular weight of from ca. 500 to ca. 4,000, e.g. from ca. 1,000 to ca. 2,000.

Suitable alkylene polyol ethers or esters include mixtures of C₃₋₅alkylene triol esters, e.g. mono-, di- and tri-esters in variable relative amount, and poly (C₂₋₄alkylene) glycol mono- and di-esters, together with minor amounts of free C₃₋₅alkylene triol and free poly-(C₂₋₅alkylene) glycol. As hereinabove set forth, the preferred alkylene triol moiety is glyceryl; preferred polyalkylene glycol moieties include polyethylene glycol, in particular having a molecular weight of from ca. 500 to ca. 4,000; and preferred fatty acid moieties will be C₁₀₋₂₂fatty acid ester residues, in particular saturated C₁₀₋₂₂fatty acid ester residues.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters include transesterification products of a natural or hydrogenated vegetable oil and a polyethylene glycol and, optionally, glycerol; or compositions comprising or consisting of glyceryl mono-, di- and tri-C₁₀₋₂₂fatty acid esters and polyethylene glycol mono- and di- C₁₀₋₂₂fatty esters (optionally together with, e.g. minor amounts of free glycerol and free polyethylene glycol).

Preferred vegetable oils, polyethylene glycols or polyethylene glycol moieties and fatty acid moieties in relation to the above definitions are as hereinbefore set forth.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters as described above for use in the present invention include those commercially available under the trade name Gelucire® from e.g. Gattefossé, in particular the products:

- 5 a) Gelucire® 33/01, which has an m.p. = ca. 33-37°C and a saponification value of ca. 230-255;
- b) Gelucire® 39/01, m.p. = ca. 37.5-41.5°C, saponification v. = ca. 225-245;
- c) Gelucire® 43/01, m.p. = ca. 42-46°C, saponification v. = ca. 220-240;

Products (a) to (c) above all have an acid value of maximum of 3. The compositions of the invention may include mixtures of such ethers or esters.

10 24) Hydrocarbons

These may include e.g. squalene, available from e.g. Nikko Chemicals Co., Ltd.

 25) Ethylene glycol esters

These may include Monthyle® (ethylene glycol monostearate), available from e.g. Gattefossé.

15 26) Pentaerythriol fatty acid esters and polyalkylene glycol ethers

These may include, for example pentaerythrite-dioleate, -distearate, -monolaurate, -polyglycol ether, and -monostearate as well as pentaerythrite-fatty acid esters (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1288-1290, incorporated herein by reference).

20 Some of the lipophilic components, e.g. (1-3, 5-6, 8-9, 12-13, 19), display surfactant-like behaviour and may also be termed co-surfactants.

The lipophilic component preferably comprises 5 to 85 % by weight of the composition of the invention, e.g. 10 to 85%; preferably 15 to 60 % by weight, more preferably about 15 to about 40 % by weight.

25 The compositions of the present invention preferably contain one or more surfactants to reduce the interfacial tension thereby providing thermodynamic stability.

Surfactants may be complex mixtures containing side products or unreacted starting products involved in the preparation thereof, e.g. surfactants made by polyoxyethylation may contain another side product, e.g. polyethylene glycol. The complex mixtures or each surfactant preferably has a hydrophilic-lipophilic balance (HLB) value of 8 to 17, especially 10 to 17. The HLB value is preferably the mean HLB value.

Suitable surfactants include:

1) Reaction products of a natural or hydrogenated castor oil and ethylene oxide

The natural or hydrogenated castor oil may be reacted with ethylene oxide in a molar ratio of from about 1:35 to about 1:60, with optional removal of the polyethylene-glycol component from the products. Various such surfactants are commercially available. Particularly suitable surfactants include polyethyleneglycol-hydrogenated castor oils available under the trade name Cremophor®; Cremophor® RH 40, which has a saponification value of about 50 to 60, an acid value less than about 1, a water content (Fischer) less than about 2%, an n_D^{60} of about 1.453-1.457 and an HLB of about 14-16; and Cremophor® RH 60, which has a saponification value of about 40-50, an acid value less than about 1, an iodine value of less than about 1, a water content (Fischer) of about 4.5-5.5%, an n_D^{60} of about 1.453-1.457 and an HLB of about 15 to 17.

An especially preferred product of this class is Cremophor® RH40. Other useful products of this class are available under the trade names Nikkol® (e.g. Nikkol® HCO-40 and HCO-60), Mapeg® (e.g. Mapeg® CO-40h), Incrocas® (e.g. Incrocas® 40), Tagat® (for example polyoxyethylene-glycerol-fatty acid esters e.g. Tagat® RH 40) and Simulsol OL-50 (PEG-40 castor oil, which has a saponification value of about 55 to 65, an acid value of max. 2, an iodine value of 25 to 35, a water content of max. 8%, and an HLB of about 13, available from Seppic). These surfactants are further described in Fiedler *loc. cit.*

Other suitable surfactants of this class include polyethyleneglycol castor oils such as that available under the trade name Cremophor® EL, which has a molecular weight (by steam osmometry) of about 1630, a saponification value of about 65 to 70, an acid value of about 2, an iodine value of about 28 to 32 and an n_D^{25} of about 1.471.

2) Polyoxyethylene-sorbitan-fatty acid esters

These may include mono- and tri-lauryl, palmityl, stearyl and oleyl esters of the type known and commercially available under the trade name Tween® (Fiedler, *loc. cit.* p.1754 ff) from Uniqema including the products:

Tween® 20 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonolaurate],

5 Tween® 21 [polyoxyethylene(4)sorbitanmonolaurate],

Tween® 40 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonopalmitate],

Tween® 60 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonostearate],

Tween® 65 [polyoxyethylene(20)sorbitantristearate],

Tween® 80 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonooleate],

10 Tween® 81 [polyoxyethylene(5)sorbitanmonooleate], and

Tween® 85 [polyoxyethylene(20)sorbitantrioleate].

Especially preferred products of this class are Tween® 20 and Tween® 80.

3) Polyoxyethylene fatty acid esters

15 These may include polyoxyethylene stearic acid esters of the type known and commercially available under the trade name Myrj® from Uniqema (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1166). An especially preferred product of this class is Myrj® 52 having a D^{25} of about 1.1., a melting point of about 40 to 44°C, an HLB value of about 16.9., an acid value of about 0 to 1 and a saponification no. of about 25 to 35.

4) Polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers and block co-polymers or poloxamers

20 These may include the type known and commercially available under the trade names Pluronic® and Emkalyx® (Fiedler, *loc. cit.*, 2, p. 1329). An especially preferred product of this class is Pluronic® F68 (poloxamer 188) from BASF, having a melting point of about 52°C and a molecular weight of about 6800 to 8975. A further preferred product of this class is Synperonic® PE L44 (poloxamer 124) from Uniqema.

25 5) Polyoxyethylene mono esters of a saturated C₁₀ to C₂₂

These may include C₁₈ substituted e.g. hydroxy fatty acid; e.g. 12 hydroxy stearic acid PEG ester, e.g. of PEG about e.g. 600-900 e.g. 660 Daltons MW, e.g. Solutol® HS 15 from BASF, Ludwigshafen, Germany. According to the BASF technical leaflet MEF 151E (1986) comprises about 70% polyethoxylated 12-hydroxystearate by weight and about 30% by weight unesterified polyethylene glycol component. Solutol HS 15 has a hydrogenation value of 90 to 110, a saponification value of 53 to 63, an acid number of maximum 1, and a maximum water content of 0.5% by weight.

6) Polyoxyethylene alkyl ethers

These may include polyoxyethylene glycol ethers of C₁₂ to C₁₈ alcohols, e.g. Polyoxyl 2-, 10- or 20-cetyl ether or Polyoxyl 23-lauryl ether, or polyoxyl 20-oleyl ether, or Polyoxyl 2-, 10-, 20- or 100-stearyl ether, as known and commercially available e.g. under the trade mark Brij® from Uniqema. An especially preferred product of this class is e.g. Brij® 35 (Polyoxyl 23 lauryl ether) or Brij® 98 (Polyoxyl 20 oleyl ether) (Fiedler, *loc. cit.*, 1, pp. 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, page 367).

Similarly suitable products include polyoxyethylene-polyoxypropylene-alkyl ethers, e.g. polyoxyethylene-polyoxypropylene- ethers of C₁₂ to C₁₈ alcohols, e.g. polyoxyethylen-20-polyoxypropylene-4-cetylether which is known and commercially available under the trade mark Nikkol PBC® 34, from e.g. Nikko Chemicals Co., Ltd. (Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, pp. 1210). Polyoxypropylene fatty acid ethers, e.g. Acconon® E are also suitable.

7) Sodium alkyl sulfates and sulfonates, and sodium alkyl aryl sulfonates

These may include sodium lauryl sulfate, which is also known as sodium dodecyl sulfate and commercially available, e.g. under the trade name Texapon K12® from Henkel KGaA.

8) Water soluble tocopheryl polyethylene glycol succinic acid esters (TPGS)

These may include those with a polymerisation number ca 1000, e.g. available from Eastman Fine Chemicals Kingsport, Texas, USA, or available from Cognis.

9) Polyglycerol fatty acid esters

These may include those with e.g. from 10 to 20, e.g. 10 glycerol units. The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₈-C₁₈. Particularly suitable is e.g. decaglycerylmonolaurat or decaglycerylmonomyristat, as known and commercially available under the trade mark Decaglyn® 1-L or Decaglyn® 1-M or Decaglyn 1-O, respectively, from e.g. Nikko Chemicals C., Ltd (Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, pp. 1359).

10) Alkylene polyol ethers or esters

These may include C₃₋₅alkylene triols, in particular glycerol, ethers or esters. Suitable C₃₋₅alkylene triol ethers or esters include mixed ethers or esters, i.e. components including other ether or ester ingredients, for example transesterification products of C₃₋₅alkylene triol esters with other mono-, di- or poly-ols. Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters are mixed C₃₋₅alkylene triol/poly-(C₂₋₄alkylene) glycol fatty acid esters, especially mixed glycerol/polyethylene- or polypropylene-glycol fatty acid esters.

Especially suitable alkylene polyol ethers or esters include products obtainable by transesterification of glycerides, e.g. triglycerides, with poly-(C₂₋₄alkylene) glycols, e.g. poly-ethylene glycols and, optionally, glycerol.

Such transesterification products are generally obtained by alcoholysis of glycerides, e.g. triglycerides, in the presence of a poly-(C₂₋₄alkylene) glycol, e.g. polyethylene glycol and, optionally, glycerol (i.e. to effect transesterification from the glyceride to the poly-alkylene glycol/glycerol component, i.e. via poly-alkylene glycolysis/glycerolysis). In general such reaction is effected by reacting the indicated components (glyceride, polyalkylene glycol and, optionally, glycerol) at elevated temperature under an inert atmosphere with continuous agitation.

Preferred glycerides are fatty acid triglycerides, e.g. (C₁₀₋₂₂fatty acid) triglycerides, including natural and hydrogenated oils, in particular vegetable oils. Suitable vegetable oils include, for example, olive, almond, peanut, coconut, palm, soybean and wheat germ oils and, in particular, natural or hydrogenated oils rich in (C₁₂₋₁₈fatty acid) ester residues.

Preferred polyalkylene glycol materials are polyethylene glycols, in particular polyethylene glycols having a molecular weight of from ca. 500 to ca. 4,000, e.g. from ca. 1,000 to ca. 2,000.

5 Suitable alkylene polyol ethers or esters include mixtures of C₃₋₅alkylene triol esters, e.g. mono-, di- and tri-esters in variable relative amount, and poly (C₂₋₄alkylene) glycol mono- and di-esters, together with minor amounts of free C₃₋₅alkylene triol and free poly-(C₂₋₅alkylene) glycol. As hereinabove set forth, the preferred alkylene triol moiety is glyceryl; preferred polyalkylene glycol moieties include polyethylene glycol, in particular having a molecular weight of from ca. 500 to ca. 4,000; and preferred fatty
10 acid moieties will be C₁₀₋₂₂fatty acid ester residues, in particular saturated C₁₀₋₂₂fatty acid ester residues.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters include transesterification products of a natural or hydrogenated vegetable oil and a polyethylene glycol and, optionally, glycerol; or compositions comprising or consisting of glyceryl mono-, di- and tri-C₁₀₋₂₂fatty acid esters and polyethylene glycol mono- and di- C₁₀₋₂₂fatty esters (optionally
15 together with, e.g. minor amounts of free glycerol and free polyethylene glycol).

Preferred vegetable oils, polyethylene glycols or polyethylene glycol moieties and fatty acid moieties in relation to the above definitions are as hereinbefore set forth.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters as described above for use in the
20 present invention include those commercially available under the trade name Gelucire® from e.g. Gattefossé, in particular the products:

- a) Gelucire® 44/14, m.p. = ca. 42.5-47.5°C, saponification v. = ca. 79-93;
- b) Gelucire® 50/13, m.p. = ca. 46-51°C, saponification v. = ca. 67-81;

Products (a) to (b) above all have an acid value of maximum of 2.

25 Alkylene polyol ethers or esters having an iodine value of maximum 2 are generally preferred. The compositions of the invention may include mixtures of such ethers or esters.

Gelucire® products are inert semi-solid waxy materials with amphiphilic character. They are identified by their melting point and their HLB value. Most Gelucire® grades

are saturated polyglycolised glycerides obtainable by polyglycolysis of natural hydrogenated vegetable oils with polyethylene glycols. They are composed of a mixture of mono-, di- and tri-glycerides and mono- and di-fatty acid esters of polyethylene glycol. Particularly suitable is Gelucire® 44/14 which has a nominal melting point of 44°C and an HLB of 14. It is obtained by reacting hydrogenated palm kernels and/or hydrogenated palm oils with polyethylene glycol 1500. It consists of approximately 20% mono-, di- and triglycerides, 72 % mono- and di- fatty acid esters of polyethylene glycol 1500 and 8% of free polyethylene glycol 1500. The fatty acid distribution for Gelucire® 44/14 is as follows: 4-10 C₈, 3-9 C₁₀, 40-50 C₁₂, 14-24 C₁₄, 4-14 C₁₆, 5-15 C₁₈.

Gelucire® 44/14 exhibits the following additional characterising data: acid value of max. 2, iodine value of max. 2, saponification value of 79-93, hydroxyl value of 36-56, peroxide value of max. 6, alkaline impurities max. 80, water content max. 0.50, free glycerol content max. 3, monoglycerides content 3.0-8.0. (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 1, page 773; manufacturer information).

11) Polyethylene glycol glyceryl fatty acid esters

The fatty acid ester may include mono and/or di and/or tri fatty acid ester. The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from e.g. C₁₂-C₁₈. The polyethylene glycols may have e.g. from 10 to 40 [CH₂-CH₂-O] units, e.g. 15 or 30 units. Particularly suitable is polyethylene glycol (15) glyceryl monostearat which is commercially available, e.g. under the trade name TGMS®-15, e.g. from Nikko Chemicals Co., Ltd. Other suitable glyceryl fatty acid esters include polyethylene glycol (30) glyceryl monooleate which is commercially available, e.g. under the trade name Tagat® O, e.g. from Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, p. 1502-1503), and Tagat O2 (polyethylene glycol (20) glycerol monooleate, as well as Tagat L (polyethylene glycol (30) glycerol monolaurate) and Tagat L2 (polyethylene glycol (20) glycerol monolaurate), all e.g. from Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 2, p. 1650). A further suitable polyethylene glycol glyceryl fatty acid ester is Tagat TO.

12) Sterols and derivatives thereof

These may include cholesterol and derivatives thereof, in particular phytosterols, e.g. products comprising sitosterol, campesterol or stigmasterol, and ethylene oxide adducts thereof, for example soya sterols and derivatives thereof, e.g. polyethylene

glycol sterols, e.g. polyethylene glycol phytosterols or polyethylene glycol soya sterols. The polyethylene glycols may have e.g. from 10 to 40 [CH₂-CH₂-O] units, e.g. 25 or 30 units. Particularly suitable is polyethylene glycol (30) phytosterol which is commercially available, e.g. under the trade name Nikkol BPS®-30, e.g. from Nikko Chemicals Co., Ltd. Further suitable is polyethylene glycol (25) soya sterol which is commercially available, e.g. under the trade name Generol® 122 E 25, e.g. from Henkel (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol. 1, p. 779).

13) Transesterified, polyoxyethylated caprylic-capric acid glycerides

These may include those that are commercially available under the trade name Labrasol® from e.g. Gattefossé. Labrasol® has an acid value of max. 1, a saponification value of 90-110, and an iodine value of max. 1 (H. Fiedler, *loc. cit.*, vol 2, page 995).

14) Sugar fatty acid esters

These may include those of C₁₂-C₁₈ fatty acids, e.g. sucrose monolaurate, e.g. Ryoto L-1695®, which is commercially available from e.g. Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokyo, Japan.

15) PEG sterol ethers

These may include those having, e.g. from 5 to 35 [CH₂-CH₂-O] units, e.g. 20 to 30 units., e.g. Solulan® C24, which is commercially available from e.g. Amerchol.

16) Dioctylsodiumsulfosuccinate

This is commercially available under the trade mark Aerosol OT® from e.g. American Cyanamid Co. (Fiedler, *loc. cit.*, 1, p. 164), or di-[2-ethylhexyl]-succinate (Fiedler, *loc. cit.*, volume 1, p. 574).

17) Phospholipids

These may include, in particular, lecithins (Fiedler, *loc. cit.*, volume 2, p. 910, 1030). Suitable lecithins include, in particular, soya bean lecithins.

18) Salts of fatty acids, fatty acid sulfates and sulfonates

These may include those of e.g. C₆-C₁₈, fatty acids, -fatty acid sulfates and sulfonates, as known and commercially available from e.g. Fluka.

19) Salts of acylated amino acids

5 These may include those of C₆-C₁₈, acylated amino acids, e.g. sodium lauroyl sarcosinate, which is commercially available from e.g. Fluka.

20) Medium or long-chain alkyl, e.g. C₆-C₁₈, ammonium salts

These may include C₆-C₁₈ acylated amino acids e.g. cetyl trimethyl ammonium bromide, which is commercially available from e.g. E. Merck AG.

10 The surfactant may comprise 5 to 90 % by weight of the composition of the invention; preferably 10 to 85 % by weight, more preferably 15 to 60 % by weight.

It will be appreciated that some surfactants may also act as hydrophilic component and some hydrophilic components may also act as surfactants.

15 Certain embodiments of the compositions of the invention include additives for example antioxidants, antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers, preservatives, flavours, sweeteners and other components such as those described in Fiedler, H. P., *loc. cit.*

20 These additives or ingredients may comprise about 0.05 to 5% by weight of the total weight of the composition. Antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers or preservatives typically provide up to about 0.05 to 1% by weight based on the total weight of the composition. Sweetening or flavouring agents typically provide up to about 2.5 or 5% by weight based on the total weight of the composition.

In another aspect, the invention provides a process for preparing a dispersible, preferably spontaneously dispersible, pharmaceutical composition containing alisporivir, which process comprises bringing alisporivir and a carrier medium comprising (1) a lipophilic component, (2) a surfactant, (3) a hydrophilic component, and (4) water into intimate admixture.

25 The carrier medium can be prepared separately before bringing the active agent into intimate admixture with the carrier medium. Alternatively, the two or more of the components of the carrier medium can be mixed together with the active agent.

The spontaneously dispersible or dispersible pharmaceutical composition is preferably a preconcentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation as herein defined.

5 The spontaneously dispersible or dispersible pharmaceutical compositions preferably spontaneously or substantially spontaneously form an o/w (oil-in-water) micro-/emulsion, when diluted with an aqueous medium such as water to a dilution of 1:1 to 1:300, e.g. 1:1 to 1:70, especially 1:10 to 1:70, more especially e.g. 1:10, or in the gastric juices of a patient after oral administration/application.

In another aspect, the invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition containing alisporivir, which process comprises:

- 10 (i) bringing alisporivir and a carrier comprising (1) a lipophilic component, (2) a surfactant, (3) a hydrophilic component, and (4) water into intimate admixture to form a spontaneously dispersible or dispersible pharmaceutical composition;

The above process may optionally further comprise the step of

- 15 (ii) diluting the spontaneously dispersible or dispersible pharmaceutical composition in an aqueous medium to form a micro-/emulsion.

As mentioned above, the active agent, in particular, alisporivir, may be present in an amount by weight of up to about 30% by weight of the composition, e.g. about 20% by weight. The active agent is preferably present in an amount of about 15 to about 25% by weight of the composition, more preferably, in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition.

20

The hydrophilic component may comprise about 5% to about 45% by weight of the composition of the invention, e.g. about 5% to about 40%; preferably about 5% to about 30% by weight, more preferably about 10% to about 25% by weight.

25 The composition of the invention preferably contains from about 5% to about 45% of a hydrophilic component by weight. Thus, a particularly suitable composition contains hydrophilic component from about 5% to about 45 % by weight of e.g. ethanol, polyethyleneglycol 400, or triethylcitrate diethylene glycol monoethyl ether or propylene glycol.

The lipophilic component preferably comprises about 5% to about 45% by weight of the composition of the invention, e.g. about 10% to about 35%; preferably about 15% to about 20% by weight.

5 The composition of the invention preferably contains from about 5% to about 45% of a lipophilic component by weight. Thus, a particularly suitable composition contains as lipophilic component from about 5% to about 45 % by weight of e.g. medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macroglycerides or oleic acid.

10 The surfactant may comprise about 5% to about 70% by weight of the composition of the invention; preferably about 20% to about 45% by weight, more preferably about 20% to about 40% by weight.

The composition of the invention preferably contains from about 5% to about 70 % of a surfactant by weight. Thus, a particularly suitable composition contains as surfactant from about 5% to about 45 % by weight. Suitable surfactants include, for instance,
15 Macroglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate or Glyceryl caprylate.

The water may be present in an amount of about 2% to about 15% by weight of the composition of the invention, preferably about 3% to about 10% by weight, more preferably about 4% to about 5% by weight, e.g. about 5% by weight.

20 The relative proportion of the active agent(s), the lipophilic component(s), the surfactant(s) the hydrophilic component(s), and water preferably may result in a colloidal system that lies within the "emulsion" region on a standard three way plot graph. The compositions will therefore be of high stability and are capable, on addition to an aqueous medium, of becoming emulsions.

25 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in the form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition;

2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is in an amount from about 5 to about 45 % by weight, preferably about 15% to about 20% by weight and wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl
5 macroglycerides and oleic acid;

3) a surfactant;

4) a hydrophilic component;

5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

10 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition;

2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is in an amount from about 5% to about 45 % by weight, preferably about 15% to about 20% by weight and wherein
15 the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macroglycerides and oleic acid;

3) a surfactant, wherein the surfactant is in an amount from about 5% to about 45 % by weight and wherein the surfactant is selected from the group consisting of
20 Macroglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;

4) a hydrophilic component;

5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

25 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition;

2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is in an amount from about 5% to about 45 % by weight, preferably about 15% to about 20% by weight and wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl
5 macroglycerides and oleic acid;

3) a surfactant, wherein the surfactant is in an amount from about 5% to about 45 % by weight and wherein the surfactant is selected from the group consisting of Macroglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;

10 4) a hydrophilic component wherein the hydrophilic component is in an amount from about 5% to about 45 % by weight, about 5% to about 30% by weight, more preferably about 10% to about 25% by weight and wherein the hydrophilic component is selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol;

15 5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition;

20 2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is in an amount from about 5% to about 45 % by weight, preferably about 15% to about 20% by weight and wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macroglycerides and oleic acid;

25 3) a surfactant, wherein the surfactant is in an amount from about 5% to about 45 % by weight and wherein the surfactant is selected from the group consisting of Macroglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;

- 30 -

4) a hydrophilic component wherein the hydrophilic component is in an amount from about 5% to about 45 % by weight, about 5% to about 30% by weight, more preferably about 10% to about 25% by weight and wherein the hydrophilic component is selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene glycol
5 monoethyl ether and propylene glycol;

5) water in an amount of about 3% to about 6% by weight of the composition, preferably of about 4% to about 5% by weight of the composition;

optionally comprising a co-surfactant other than ethanol, preferably glycerol in an amount of about up to 5% by weight of the composition, preferably of about 1.5% to about 4% by
10 weight of the composition.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition;

15 2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macroglycerides and oleic acid;

3) a surfactant, wherein the surfactant selected from the group consisting of Macroglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E
20 Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;

4) a hydrophilic component wherein the hydrophilic component is selected from the group consisting of ethanol and polyethyleneglycol;

5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

In preferred embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition,
25 preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 19% to about 20% by weight of the composition;

2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides and sorbitan monooleate, in an amount from about 5% to about 45 % by weight, preferably about 15% by weight;

5 3) a surfactant, wherein the surfactant selected from the group consisting of Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides and Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and in an amount from about 5 to about 45 %, preferably about 40% by weight;

4) a hydrophilic component wherein the hydrophilic component is selected from the group consisting of ethanol and polyethyleneglycol, in an amount from about 10% to about 25 % by weight, preferably about 20% by weight;

10 5) water in an amount of about 2% to about 10% by weight of the composition.

The active ingredient may be present in an amount by weight of the composition of about 15% to about 30%; for example, in an amount by weight of about 15% to about 20%, 19% to about 20%, for example 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, or 20%.

15 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising alisporivir in an amount of about 5% to about 15% by weight of the composition for example, in an amount by weight of about 5% to about 10%, for example about 5%, about 6%, about 7%, about 8%, about 9%, or about 10%.

20 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising alisporivir in an amount of about 5% to about 15 % by weight of the composition; and a hydrophilic component wherein the hydrophilic component is in an amount from about 5 to about 45 % by weight, about 5% to about 30% by weight, more preferably about 10% to about 25% by weight and wherein the hydrophilic component is
25 selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol; and wherein when alisporivir is in an amount of 10% and the hydrophilic component is ethanol or propylene glycol, the composition does not contain 41% of polyethyleneglycol-hydrogenated castor oil.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration comprising:

1) alisporivir in an amount of about 5% to about 15 % by weight of the composition;

5 2) a lipophilic component, wherein the lipophilic component is in an amount from about 5 to about 45 % by weight, preferably about 15% to about 20% by weight and wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macroglycerides and oleic acid;

10 3) a surfactant, wherein the surfactant is in an amount from about 5 to about 45 % by weight and wherein the surfactant is selected from the group consisting of Macrogolglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;

15 4) a hydrophilic component wherein the hydrophilic component is in an amount from about 5 to about 45 % by weight, about 5% to about 30% by weight, more preferably about 10% to about 25% by weight and wherein the hydrophilic component is selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol.

20 When the composition of the invention as defined above is a microemulsion concentrate it may be combined with water or an aqueous solvent medium to form a micro-/emulsion. The emulsion or microemulsion may be administered enterally, for example orally, for example in the form of a capsule or a drinkable solution which can be taken orally and swallowed.

25 When the composition of the invention is a concentrate, such as lipid-/surfactant-based formulation, a unit dosage of the concentrate formulation is preferably used to fill orally administrable capsule shells. The capsule shells may be soft or hard capsule shells, for example made of gelatine. Each unit dosage will suitably contain from about 0.1 to about 200 mg active agent, for example about 0.1 mg, about 0.25 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 2 mg, about 10 mg, about 15 mg, about 25 mg, about 50 mg, about 75 mg, about 100 mg, about 150 mg or about 200 mg of the active agent. Such unit dosage forms are suitable for
30 administration 1 to 5 times daily depending upon the particular purpose of therapy, the phase of therapy and the like.

The compositions, as defined above, may be in drink solution form and may include water or any other aqueous system, e.g. fruit juice, milk, and the like, to provide e.g. colloidal systems, suitable for drinking, e.g. with a dilution of from about 1: 10 to about 1:100.

5 The pharmaceutical compositions of the invention may exhibit especially advantageous properties when administered orally; for example, in terms of consistency and high level of bioavailability obtained in standard bioavailability trials. Such trials are performed in animals, e.g. rats or dogs or healthy volunteers using chromatographic methods, e.g. HPLC.

10 The compositions of the invention, e.g. those in the examples hereinafter, may show good stability characteristics as indicated by standard stability trials, for example having a shelf life stability of up to one, two or three years, and even longer. One group of compositions of the invention may be of high stability that are capable, on addition to water, of providing aqueous emulsions.

15 The compositions of the invention exhibit especially advantageous properties when administered orally; for example, in terms of consistency and high levels of bioavailability obtained in standard bioavailability trials.

20 Pharmacokinetic parameters, for example drug substance absorption and measured for example as blood levels, also become surprisingly more predictable and problems in administration with erratic absorption may be eliminated or reduced. Additionally the pharmaceutical compositions are effective with biosurfactants or tenside materials, for example bile salts, being present in the gastro-intestinal tract. That is, the pharmaceutical compositions of the present invention are fully dispersible in aqueous systems comprising such natural tensides and thus capable of providing emulsion or microemulsion systems and/or particulate systems in situ which are stable. The function of the pharmaceutical compositions upon oral administration remain substantially independent of and/or unimpaired
25 by the relative presence or absence of bile salts at any particular time or for any given individual. The compositions of this invention may also reduce variability in inter- and intra-patient dose response.

30 The optimal dosage of active agent to be administered to a particular patient must be considered carefully. It may be advisable to monitor the blood serum levels of the active agent by radioimmunoassay, monoclonal antibody assay, or other appropriate conventional means. Dosages of alisporivir will generally range from about 100 to about 1600 mg per day,

e.g. about 200 mg to about 1200 mg per day for a 75 kilogram adult, preferably about 400 mg to about 1200 mg, with the optimal dosage being approximately about 800 to about 1200 mg per day.

5 The pharmaceutical compositions as defined herein are preferably compounded in unit dosage form, for example by filling them into orally administrable capsule shells. The capsule shells may be soft or hard gelatin or HPMC-based (Hydroxypropylmethyl cellulose) capsule shells or Vegicaps. Where the pharmaceutical composition is in unit dosage form, each unit dosage will suitably contain between about 50 and about 400 mg of the active agent; for example about 50 mg, about 100 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg.
10 Such unit dosage forms are suitable for administration once or more times daily depending upon the particular purpose of therapy, the phase of therapy and the like.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration as defined above, for use as a medicament, preferably in treatment of a Hepatitis C virus infected patient and wherein
15 alisporivir is to be administered in an amount of about 400 to about 600 mg twice per day.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, preferably in form of a lipid-/surfactant-based formulation for oral administration as defined above, for use as a medicament, preferably in treatment of a Hepatitis C virus infected patient and wherein
20 (i) alisporivir is administered during an initial phase in an amount of about 600 mg, twice per day; (ii) followed by administering alisporivir during the second phase in an amount of 600 mg or about 800 mg once per day.

As used herein, the term "about", unless the context dictates otherwise, is used to mean a range of + or - 10%.

As used herein, the term "by weight", unless the context dictates otherwise, is used to mean
25 by weight of the composition, e.g. percentage by weight of the composition. As used herein, the term "by weight" in the context of mixtures such as mixtures of hydrophilic components, of lipophilic components, or of surfactants, unless the context dictates otherwise, is used to mean the sum of the weights of the respective components of the mixture by weight of the composition.

30 In another aspect, the present invention provides a method of treatment of a subject suffering from a disorder treatable with alisporivir comprising administering a therapeutically effective

amount of a pharmaceutical composition of the invention to a subject in need of such treatment.

In a further aspect, the present invention provides the use of alisporivir for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of a subject suffering from a disorder

5 treatable with alisporivir.

The utility of all the pharmaceutical compositions of the present invention may be observed in standard clinical tests in, for example, known indications of active agent dosages giving equivalent blood levels of active agent; for example using dosages in the range of 100 mg to 1200 mg of active agent per day for a 75 kilogram mammal, e.g. adult and in standard animal
10 models. The increased bioavailability of the active agent provided by the compositions may be observed in standard animal tests and in clinical trials, e.g. as described above.

The pharmaceutical compositions of the present invention are particularly useful for treatment and prevention Hepatitis C virus infections or HCV induced disorders in a patient, multiple sclerosis, muscular dystrophy, Ullrich congenital muscular dystrophy and ischemia.

15 The following non-limiting examples illustrate further aspects of the invention and are preferred embodiments of the invention.

EXAMPLE 1

This Example (and Examples 2 through 3) describes means to prepare high drug load
20 alisporivir (DEB025) (≥ 19 wt%) lipid-based formulations and illustrates means to increase the equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate above the target drug load of such formulations through the addition of water.

A stock solution of the DEB025 formulations shown in Table 1 (Formulations A1 to A3) and Table 2 (Formulations A through C) was prepared as follows. Solid or semi-solid excipients
25 were heated in a water bath at 50°C and well stirred prior dispensing step. A quantity of each excipient was weighted into a glass bottle, followed by addition of ethanol. The excipients were stirred at room temperature until a homogeneous solution was obtained. Then, an adequate amount of DEB025 amorphous form was added to the glass bottle containing the prepared vehicle and stirred with magnetic bar at room temperature until complete
30 dissolution of drug substance (clear light yellow solution with no visible drug particles). The stock solution was then aliquoted into small glass vials (2g) followed by the addition of a small amount of DEB025 ethanol solvate (60 to 120mg). For formulations comprising no

ethanol, the amorphous form of DEB025 was added to the vials. Vials were placed at 25°C and stirred with magnetic bar until an excess of solid drug identified as DEB025 ethanol solvate or DEB025 amorphous form (for ethanol-free compositions) was obtained (at least 24h). An additional amount of DEB025 ethanol solvate or DEB025 amorphous form (60 to 120mg) was added to those vials showing a clear solution upon equilibration. These vials were re-equilibrated until an excess of drug was observed. Finally, the supernatant from these suspensions was filtrated and analyzed for DEB025 using HPLC.

Table 1 – Compositions of DEB025 vitamin E TPGS-based formulations and corresponding equilibrium solubility of DEB025 / DEB025 ethanol solvate at room temperature ($21 \pm 2^\circ\text{C}$).

Component	Function	% (w/w)		
		Formulation A1	Formulation A2	Formulation A3
DEB025	Active substance	20.0	20.0	20.0
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	20.0	10.0	5.0
Carporylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	Surfactant	25.0	29.2	31.3
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	Surfactant	15.0	17.5	18.7
Medium chain triglycerides (Miglyoil 812)	Oily solubilizer	5.0	5.8	6.3
Sorbitan oleate (Span 80)	Oily solubilizer	15.0	17.5	18.7
Equilibrium solubility at $21 \pm 2^\circ\text{C}$ (wt%) ¹		10.4 ± 0.14	7.07 ± 0.11	6.99 ± 0.10

¹Average $\pm$ standard deviation (n=2)

Table 2 – Compositions of DEB025 vitamin E TPGS-based formulations and equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate measured at 25°C

Component	Function	% (w/w)		
		Formulation A	Formulation B	Formulation C
DEB025	Active substance	19.5	19.0	18.5
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	22.0	24.0	26.0
Carporylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	Surfactant	24.4	23.8	23.1
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	Surfactant	14.6	14.3	13.9
Medium chain triglycerides (Miglyoil 812)	Oily solubilizer	4.9	4.8	4.6
Sorbitan oleate (Span 80)	Oily solubilizer	14.6	14.3	13.9
Equilibrium solubility at 25°C (wt%) ¹		11.6 ± 0.1	12.5 ± 0.4	14.1 ± 0.9

¹Average $\pm$ standard deviation (n=2)

The impact of water on the equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate was evaluated by adding water at the concentrations as indicated in Figure 1 to 2g aliquots of the stock solutions listed in Table 2. A small amount of DEB025 ethanol solvate (ca. 10mg) was then added to the vial, and equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate was measured at 25°C as described above.

EXAMPLE 2

DEB025 (amorphous form) was formulated with the compositions listed in Table 3 (formulations D1, D and E), and the equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate was measured at 25°C as a function of water (Figure 2). The formulations and solubility measurements were done as described in Example 1.

Table 3 – Compositions of DEB025 Cremophor RH40-based formulations and equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate measured at 25°C

Component	Function	% (w/w)		
		Formulation D1	Formulation D	Formulation E
DEB025	Active substance	10.0	19.0	19.0
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	10.0	19.0	23.8
Macrogolglycerol hydroxystearate (Cremophor RH40)	Surfactant	40.0	30.7	28.0
Corn oil glycerides	Oily solubilizer	32.0	24.6	22.4
Propylene glycol	Hydrophilic solvent	8.0	6.7	6.8
Equilibrium solubility at 25°C (wt%)		7.3	13.3	15.2

EXAMPLE 3

DEB025 (amorphous form) was formulated with the compositions listed in Table 4 (formulations F through H), and the equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate was measured at 25°C as a function of water (Figure 3). The formulations and solubility measurements were done as described in Example 1.

Table 4 – Compositions of DEB025 formulations containing PEG400 and equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate measured at 25°C

Component	Function	% (w/w)		
		Formulation F	Formulation G	Formulation H
DEB025	Active substance	19.4	19.2	19.0
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	12.6	18.5	24.1

Polyethylene glycol 400 (PEG400)	Hydrophilic solvent	9.7	4.8	9.5
Carprylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	Surfactant	24.3	24.0	19.7
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	Surfactant	14.6	14.4	11.9
Medium chain triglycerides (Miglyoil 812)	Oily solubilizer	4.9	4.8	4.0
Sorbitan oleate (Span 80)	Oily solubilizer	14.6	14.4	11.9
Equilibrium solubility at 25°C (wt%)¹		7.5 ± 0.1	11.6 ± 1.2	11.5 ± 0.2

¹Average ± standard deviation (n=3)

EXAMPLE 4

This Example (and Example 5) illustrates formulations of DEB025 intended for encapsulation in 200mg soft-gelatin capsules. Fill solution formulations were prepared as described in Example 1. Equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate in fill solution mimicking the final capsule was measured at 20°C in the presence of water and glycerol (common plasticizer used in manufacture of soft-gelatin capsules) at the final concentrations (wt%) listed in Table 5.

Table 5 – Compositions of 200mg DEB025 soft-gelatin formulations and equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate measured at 20°C

Component	mg/SGC		
	Formulation I	Formulation J	Formulation K
	(18.9 wt% DEB025)	(18.9 wt% DEB025)	(15.4 wt% DEB025)
DEB025	200.0	200.0	200.0
Ethanol Anhydrous	200.0	200.0	240.0
Carprylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	250.0	250.0	316.7
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	150.0	150.0	190.0
Medium chain triglycerides (Miglyoil 812)	50.0	50.0	63.3
Sorbitan oleate (Span 80)	150.0	150.0	190
Capsule fill weight	1060	1060	1300
Water content (wt%)	3.0	5.0	3.5
Glycerol content (wt%)	3.4	3.0	4
Equilibrium solubility at 20°C (wt%)¹	16.8 ± 1.1	21.1 ± 0.2	17.1 ± 0.8

¹Average ± standard deviation (n=3 to 6)

EXAMPLE 5

This Example illustrates high drug load formulations of DEB025 (19 wt%) containing PEG400 intended for encapsulation in 200mg soft-gelatin capsules. Fill solution formulations were

prepared as described in Example 1. Equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate in fill solution mimicking the final capsule was measured at 20°C as described in Example 4.

5 Table 6 – Compositions of 200mg DEB025 soft-gelatin formulations with PEG400 and equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate measured at 20°C

Component	% (w/w)		
	Formulation L	Formulation M	Formulation N
DEB025	200	200	200
Ethanol Anhydrous	100	150	200
Polyethylene glycol 400 (PEG400)	100	50	100
Carporylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	250	250	208
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	150	150	125
Medium chain triglycerides (Miglyoil 812)	50	50	42
Sorbitan oleate (Span 80)	150	150	125
Target capsule fill weight	1060	1060	1060
Water content (wt%)	5.0	5.0	5.0
Glycerol content (wt%)	3.0	3.0	3.0
Equilibrium solubility at 20°C (wt%)	25.3 ± 0.2 ¹	25.9 ± 0.4 ²	22.4 ± 1.7 ²

¹Average ± standard deviation (n=3); ²n=2

EXAMPLE 6

10 This Example illustrates formulations of DEB025 with reduced ethanol content (≤5%) intended for either encapsulation in soft gelatin capsules or filling into bottles (Tables 6 through 8). Fill solution formulations were prepared as described in Example 1. Equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate or amorphous DEB025 (for ethanol-free formulations) were measured in the formulation at 21 ± 2°C as described in Example 1.

15

Table 6 – Compositions of DEB025 formulations with reduced ethanol content (5%) and saturation solubility at room temperature (21 ± 2°C)

Component	Function	% (w/w)		
		Formulation O	Formulation P	Formulation Q
DEB025	Active substance	5.0	7.0	5.0
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	5.0	5.0	5.0
Macrogolglycerol hydroxystearate (Cremophor RH40)	Surfactant	36.0	34.4	45.0
Corn oil glycerides	Oily solubilizer	27.0	25.8	27.0
Polyethylene glycol 400 (PEG400)	Hydrophilic solvent	27.0	25.8	18.0
Water	Hydrophilic solvent	-	2.0	-

Equilibrium solubility at 21 ± 2°C (wt%) ¹	6.73 ± 0.01	8.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3
--	-------------	-----------	-----------

¹Average ± standard deviation (n=2);

5 Table 7 – Compositions of DEB025 formulations with reduced ethanol content (≤5%) and saturation solubility at room temperature (21 ± 2°C)

Component	Function	% (w/w)			
		Formulation	Formulation	Formulation	Formulation
		R	S	T	U
DEB025	Active substance	5.0	5.0	5.0	5.0
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	5.0	5.0	-	-
Polyoxyethylene (80) sorbitan mono oleate (Tween 80)	Surfactant	54.0	54.0	57.0	57.0
Medium chain triglycerides (Miglyoil 812)	Oily solubilizer	18.0	-	19.0	-
Linoleoyl macrogolglyceride (Labrafil M2125 CS)	Oily solubilizer	-	9.0	-	9.5
Polyethylene glycol 400 (PEG400)	Hydrophilic solvent	18.0	27.0	19.0	28.5
Equilibrium solubility at 21 ± 2°C (wt%) ¹		6.5 ± 0.01	5.9 ± 0.01	<10	5.7 ± 5.0

¹Average ± standard deviation (n=2)

Table 8 – Compositions of DEB025 formulations with reduced ethanol content (≤5%) and saturation solubility at room temperature (21 ± 2°C)

Component	Function	% (w/w)	
		Formulation V	Formulation X
DEB025	Active substance	10.0	18.0
Ethanol Anhydrous	Hydrophilic solvent	5.0	5.0
Macrogolglycerol hydroxystearate (Cremophor RH40)	Surfactant	34.0	30.8
Glyceryl Caprylate / Caprate Mono-/di-glycerides (Capmul MCM C8)	Oily solubilizer	34.0	38.5
Polyethylene glycol 400 (PEG400)	Hydrophilic solvent	17.0	7.7
Equilibrium solubility at 21 ± 2°C (wt%) ¹		11.7 ± 0.2	19.5 ± 0.3

¹Average ± standard deviation (n=2)

EXAMPLE 7

This Example presents formulations comprising about 20% DEB025 and which are intended as solution (Formulation O), as intermediate for encapsulation in soft gelatin capsules (Formulation P), as final composition in soft gelatin capsules (Formulation Q).

- 5 The manufacturing process of the fill for 10 g of 20% formulations DEB025(Formulation O) has been made as following:

- Dissolve 2g Debio 025 in 2g ethanol, put it in an ultrasonic bath until complete dissolution.
- Add 2.5g Macrogol glycerolcaprylocaprate (Labrasol®).
- 10 - Add 0.5g Triglycerides Medium Chain (Labrafac® WL1349).
- Add 1.5g Sorbitan oleate (Montane® 80).
- Add 1.5g Alpha tocopherol PEG succinate previously heated (TPGS)
- Mix it by hand or with a vortex during approximately 30s.

15

Table 9 – Compositions of DEB025 formulations as a liquid solution, a process intermediate before encapsulation and after encapsulation

Component	Formulation O (g)	Formulation P (g)	Formulation Q (mg of fill per capsule)
DEB025	2.0	2.0	200.0
Ethanol 96% (Ph Eur)	2.0	2.6	200.0
Carprylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	2.5	2.5	250.0
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	1.5	1.5	150.0
Medium chain triglycerides (Labrafac WL1349)	0.5	0.5	50.0
Sorbitan oleate (Span 80)	1.5	1.5	150.0
Sub-total	10.0	10.0	n.a.
Capsule fill	n.a.	n.a.	1000.0
Theoretical water content (wt%)	> 0.8%	> 1.04%	> 2%
Glycerol content (wt%)	n.a.	n.a.	8.43%

- 20 For formulation O, after dilution of 200 mg in 200 mL water droplets size of are stable for 2 hours (t0 308 nm PI 0.08, t2h : 291 nm PI 0.06).Apparatus Zetasizer 3000.

EXAMPLE 8

- 25 This Examples illustrate formulations of 10% and 30% DEB025 described as liquid solutions. (Formulation R and S),

Table 10 – Compositions of DEB025 formulations as a 10% and 30% DEB025 liquid solution

30

Component	Formulation R (g)	Formulation S (g)
DEB025	1.0	3.0
Ethanol 96% (Ph Eur)	1.0	2.5
Carprylocaproyl Macrogol-8 glycerides (Labrasol)	3.0	2.0
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate (TPGS)	2.0	1.0
Medium chain triglycerides (Labrafac WL1349)	1.0	0.5
Sorbitan oleate (Span 80)	2.0	1.0
Sub-total	10.0	10.0
Water content (wt%)	>0.4%	>1.2%
Glycerol content (wt%)	n.a.	n.a.

EXAMPLE 9

5 This Example illustrates the impact of Water, Glycerol, and Ethanol and their possible interactions on the equilibrium solubility of DEB025 ethanol solvate in Formulation A1 (composition listed in Example 1) at 20°C.

10 A 2³ full factorial Design of Experiments (DoE) was performed consisting of 3 variables (Water, Glycerol, and Ethanol), tested at 2 levels each (high and low), with 4 points used as center points, in a total of 12 runs. Table 9 lists the levels for each parameter tested in the DoE and Figure 4 shows the corresponding Pareto chart of effects for mean solubility.

Table 11 – Parameter levels tested in DoE

Parameter (variable)	Parameter level (wt%)		
	Low	Center	High
Ethanol Anhydrous	17	20	23
Water	3	6.5	10
Glycerol	1.5	2.75	4.0

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for oral administration comprising alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition, and water in an amount of about 2% to about 15% by weight of the composition.
5
2. A pharmaceutical composition according to claim 1 comprising a lipophilic component, a surfactant, and a hydrophilic component, and wherein the water is in an amount of about 4% to about 15% by weight of the composition.
10
3. A composition according to claim 1 or 2 wherein the water is in an amount of about 4% to about 5% by weight of the composition.
4. A composition according to any of the claims 1 to 3 wherein alisporivir is in an amount of about 19% to about 20% by weight of the composition.
15
5. A pharmaceutical composition according to claim 1 in form of a pre-concentrate for oral administration comprising:
 - 1) alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition,
 - 20 2) a lipophilic component,
 - 3) a surfactant,
 - 4) a polyethylene glycol, and
 - 5) water in an amount of about 2% to about 15% by weight of the composition.
- 25 6. A pharmaceutical composition according to any of the claims 1 to 4 in form of a pre-concentrate for oral administration comprising:
 - 1) alisporivir in an amount of about 19 % to about 20% by weight of the composition,
 - 2) a lipophilic component,
 - 3) a surfactant,
 - 30 4) ethanol, and
 - 5) water in an amount of about 4% to about 5% by weight of the composition.
7. A composition according to any of the claims 2 to 6 wherein the hydrophilic component is selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene

glycol monoethyl ether and propylene glycol, preferably selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, and propylene glycol.

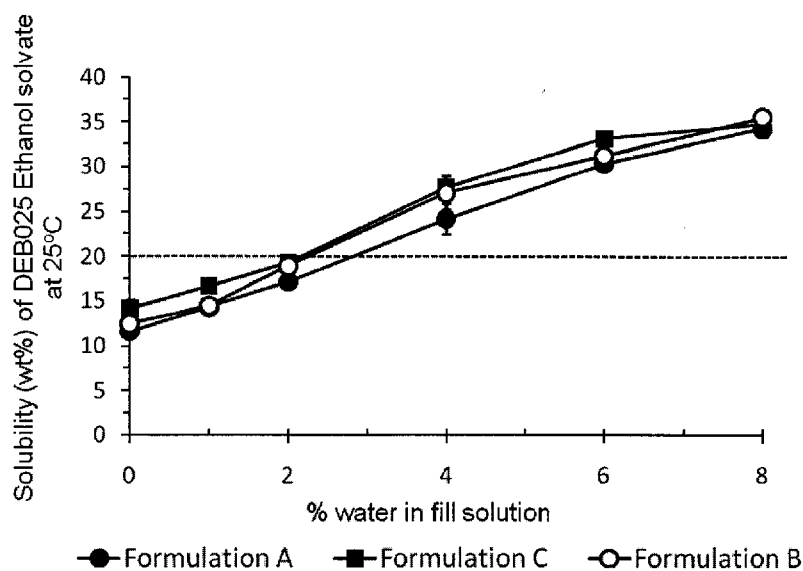
8. A composition according to any of the claims 2 to 7 wherein the lipophilic component is selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macrogolglycerides and oleic acid, preferably selected from the group consisting of medium chain triglycerides and sorbitan monooleate.
9. A composition according to any of the claims 2 to 8 wherein the surfactant is selected from the group consisting of Macrogolglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate, preferably selected from the group consisting of Macrogolglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides and Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate.
10. A pharmaceutical composition for oral administration comprising:
- 1) alisporivir in an amount of about 5% to about 15 % by weight of the composition;
 - 2) a lipophilic component selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macrogolglycerides and oleic acid;
 - 3) a surfactant selected from the group consisting of Macrogolglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;
 - 4) a hydrophilic component selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol.
11. A composition according to any of the claims 1 to 10 in unit dosage form.
12. A composition according to claim 11 which contains from about 50 to about 400 mg alisporivir, preferably about 100 or about 200 mg alisporivir.
13. A capsule comprising the composition according to any of the claims 1 to 12.

14. A capsule according to claim 13 wherein the capsule is a soft gelatin capsule, a hard gelatin capsule or a HPMC-based capsule or a Vegicap.

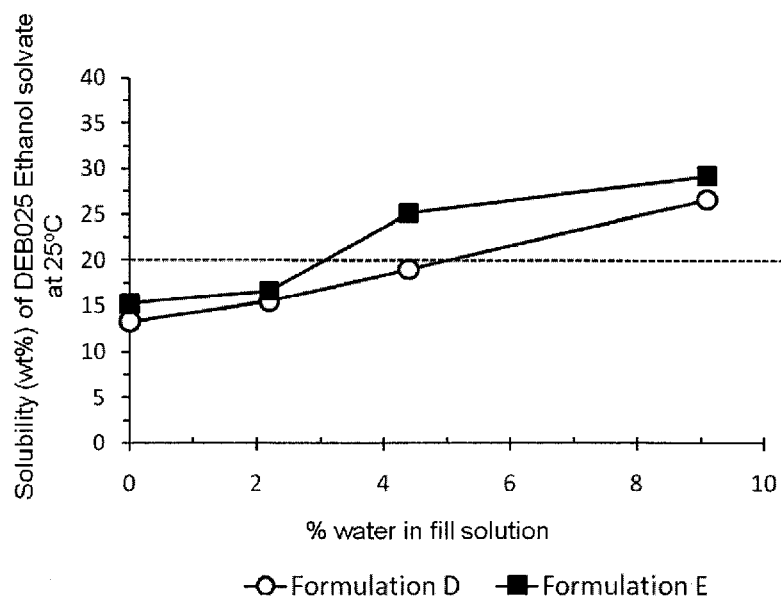
15. A composition according to any of the claims 1 to 10 which is a drinkable solution.

1/2

FIGURES



- 5 Figure 1 – The impact of water in the equilibrium solubility at 25°C of DEB025 Ethanol solvate in vitamin E TPGS-based formulations.



- 10 Figure 2 – The impact of water in the equilibrium solubility at 25°C of DEB025 Ethanol solvate in Cremophor RH40-based formulations.

2/2

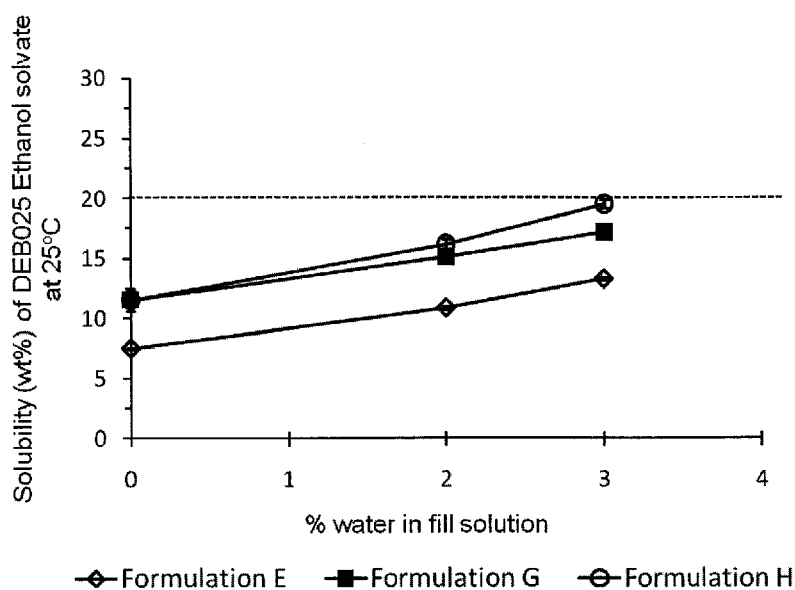


Figure 3 – The impact of water in the equilibrium solubility at 25°C of DEB025 Ethanol solvate in PEG400-based formulations.

5

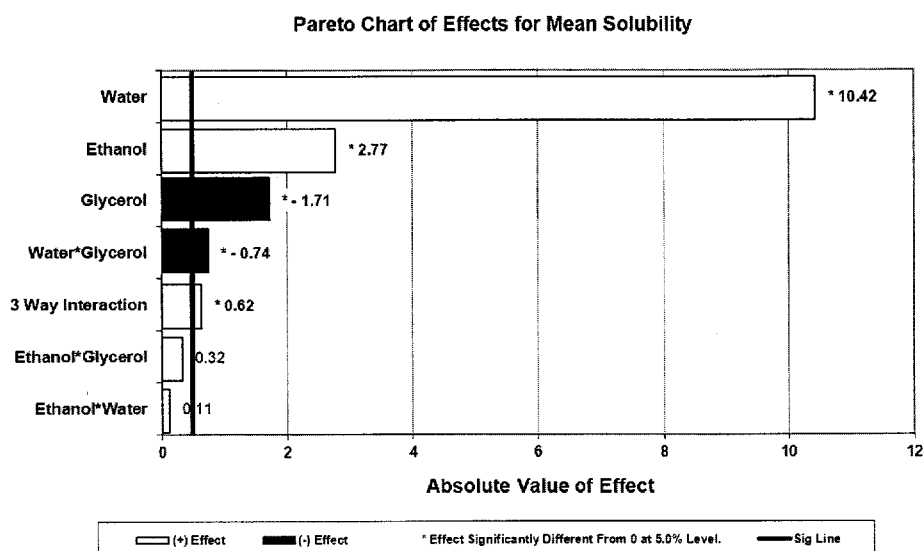


Figure 4 – The impact of water, ethanol, and glycerol and their interactions in the equilibrium solubility at 20°C of DEB025 Ethanol solvate in formulation A1.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ALISPORIVIR

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

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

Las ciclosporinas son escasamente solubles en agua y, por
consiguiente, son difíciles de formular en formulaciones
20 comercialmente aceptables. Los pre-concentrados en microemulsión,
como formulaciones basadas en lípido/tensoactivo que consisten en
una fase hidrofílica, una fase lipofílica, y fármacos pobremente
solubles en agua, tales como ciclosporina A, se han descrito, por
ejemplo, en la Solicitud de Patente del Reino Unido Número 2 222
25 770 A (equivalente a la Patente Alemana Número DE-A-39 30 928).

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

Breve Descripción de la Invención

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

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

comprendiendo agua como un componente esencial.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica basada en lípido/tensoactivo, la cual comprende alisporivir, un medio portador, el cual comprende un componente lipofílico, un tensoactivo, un componente hidrofílico, y agua.

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

La composición farmacéutica de la presente invención es de preferencia para su administración oral, pero puede ser adecuada para su administración bucal, pulmonar, tópica, rectal o vaginal.

En un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un pre-concentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo, comprende alisporivir, un componente lipofílico, un tensoactivo, un componente hidrofílico, y agua.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, para su

administración a un sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica está en la forma de un pre-concentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una emulsión o una microemulsión, la cual comprende alisporivir como el agente activo, un medio portador que comprende un componente lipofílico, un tensioactivo, un componente hidrofílico, y agua.

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

Breve Descripción de las Figuras

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

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

Descripción Detallada de la Invención

El componente lipofílico comprende una o más sustancias lipofílicas. El componente hidrofílico comprende una o más

sustancias hidrofílicas. El tensoactivo comprende uno o más tensoactivos.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de un pre-concentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende:

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición,
- 2) un componente lipofílico,
- 3) un tensoactivo,
- 4) un componente hidrofílico, y
- 5) agua en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición.

El componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que

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

El tensoactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en los productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, copolímeros y copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno o poloxámeros, mono-ésteres de polioxietileno de

ácidos grasos saturados de 10 a 22 átomos de carbono, alquil-éteres de polioxi-etileno, alquil-sulfatos y -sulfonatos de sodio, y alquil-aril-sulfonatos de sodio, ésteres de tocoferilo-polietilenglicol-ácido succínico solubles en agua (TPGS), ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, poliol-éteres o -ésteres de alquileo, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerilo, esteroides y sus derivados, glicéridos de ácido caprílico-cáprico polioxietilados transesterificados, ésteres de ácidos grasos de azúcar, éteres de PEG-esterol, sulfosuccinato de dioctil-sodio, fosfolípidos, sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos, sales de aminoácidos acilados, alquilo de cadena mediana o larga, por ejemplo, de 6 a 18 átomos de carbono, sales de amonio.

El componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo, N-alquil-pirrolidona, alcohol bencílico, citrato de trietilo, polietilenglicoles, etanol, transcutool ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$), glicofurol (también conocido como polietilenglicol-éter de alcohol tetrahydro-furfurílico), 1,2-propilenglicol, dimetil-isosorbide (Arlasolve), trietilenglicol, acetato de etilo, glicerol, sorbitol y lactato de etilo.

El componente hidrofílico también puede ser, pero no tiene que ser, un solvente para la sustancia de fármaco. Los componentes hidrofílicos de una naturaleza anfifílica, pueden funcionar como co-tensoactivos, aunque usualmente no se consideran como tensoactivos, debido a su capacidad para reducir adicionalmente la

tensión superficial por debajo del nivel alcanzado con los tensoactivos. Típicamente, los componentes hidrofílicos que son también co-tensoactivos para el alisporivir incluyen, por ejemplo, etanol, glicerol o sorbitol, de preferencia etanol o glicerol.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define anteriormente, y en donde el agua está en una cantidad de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

10 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición, y el agua está en una cantidad de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

15 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición, agua en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 15 por
20 ciento, de preferencia de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición, y un componente hidrofílico en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 25 por ciento, de preferencia los componentes hidrofílicos adecuados incluyen, por ejemplo, etanol y/o
25 polietilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de un pre-concentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende:

- 5 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición,
- 2) un componente lipofílico,
- 3) un tensoactivo,
- 10 4) un polietilenglicol, y
- 5) agua en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de un pre-concentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende:

- 15 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición,
- 20 2) un componente lipofílico,
- 3) un tensoactivo,
- 4) un componente hidrofílico y un polietilenglicol, y
- 5) agua en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una

composición farmacéutica, de preferencia en la forma de un pre-concentrado, tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende:

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición,
- 2) un componente lipofílico,
- 3) un tensoactivo,
- 4) etanol, y
- 5) agua en una cantidad de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención incluyen un componente o una fase hidrofílica.

Los compuestos o componentes hidrofílicos adecuados incluyen:

- 1) Ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo

El éster de ácido graso puede incluir mono- y/o di- y/o tri-ésteres de ácidos grasos. Opcionalmente incluye ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tienen una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 5 a 10 unidades de $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo, 7 unidades. Un éster de ácido graso particularmente adecuado es el gliceril-monococoato de polietilenglicol (7), el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial

Cetiol® HE, por ejemplo, en Henkel KGaA. Cetiol® HE tiene un D. (20°) de 1.05, un valor de ácido de menos de 5, un valor de saponificación de aproximadamente 95, un valor de hidroxilo de aproximadamente 180, y un valor de yodo de menos de 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 410) o Lipestrol E-810.

2) N-alquil-pirrolidona

Es particularmente adecuada, por ejemplo, la N-metil-2-pirrolidona, por ejemplo, como está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Pharmsolve^{MR}, en, por ejemplo, International Specialty Products (ISP). La N-metil-pirrolidona exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 99,1, D.²⁵ 1,027-1,028, pureza (como porcentaje de área mediante GC) (incluyendo los isómeros de metilo) 99.85 por ciento mínimo (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1303, información del fabricante).

3) Alcohol bencílico

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

4) Citrato de trietilo

Se puede obtener mediante la esterificación de ácido

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

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

6) Etanol

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

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

El componente hidrofílico puede comprender un componente o
 25 una mezcla de dos o más componentes hidrofílicos. La proporción

del componente hidrofílico principal al co-componente hidrofílico es típicamente de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 2:1.

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

Los componentes lipofílicos adecuados incluyen:

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

Éstos se pueden obtener mediante la esterificación de glicerol con aceite vegetal, seguida por destilación molecular. Los monoglicéridos adecuados para utilizarse en las composiciones de la invención incluyen tanto los monoglicéridos simétricos (es decir, β -monoglicéridos), así como los monoglicéridos asimétricos (α -monoglicéridos. También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso está compuesto primordialmente de un solo ácido graso), así como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso está compuesto de diferentes ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tienen una longitud de cadena de, por ejemplo, 8 a 14 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los monoglicéridos de ácido caprílico o láurico, los cuales están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Imwitor® 308 o Imwitor® 312, respectivamente, en, por ejemplo, Sasol. Por ejemplo, Imwitor® 308

comprende cuando menos el 80 por ciento de monoglicéridos y exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: glicerol libre máximo del 6 por ciento, valor de ácido máximo de 3, valor de saponificación de 245-265, valor de yodo máximo de 1, un contenido de agua máximo del 1 por ciento. Típicamente comprende el 1 por ciento de glicerol libre, el 90 por ciento de monoglicéridos, el 7 por ciento de diglicéridos, el 1 por ciento de triglicéridos (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 906). Un ejemplo adicional es Capmul MCM C8 de Abitec Corporation.

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

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

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

datos de caracterización adicionales: contenido de monoglicérido del 55 al 65 por ciento, valor de peróxido máximo de 10, un contenido de agua máximo del 1 por ciento, valor de ácido máximo de 2, valor de yodo de 70-76, valor de saponificación de 158-175, glicerol libre
5 máximo del 2 por ciento, (información del fabricante).

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

Éstos pueden incluir los diglicéridos simétricos (es decir, α,α^1 -diglicéridos) y asimétricos (es decir, α,β -diglicéridos) y los
10 derivados acetilados de los mismos. También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso se compone primordialmente de un solo ácido graso) como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso se compone de diferentes ácidos grasos), y cualesquiera derivados
15 acetilados de los mismos. El constituyente de ácido graso puede incluir los ácidos grasos tanto saturados como insaturados con una longitud de cadena de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 6 a 16 átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 8 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los
20 diglicéridos caprílicos, que están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial Sunfat® GDC-S, por ejemplo de Taiyo Kagaku Co., Ltd. Sunfat® GDC-S tiene un valor de ácido de aproximadamente 0.3, un contenido de diglicérido de aproximadamente el 78.8 por ciento, y un contenido de monoéster de
25 aproximadamente 8.9.

4) Triglicéridos de ácidos grasos de cadena mediana

Éstos pueden incluir los triglicéridos de ácidos grasos saturados que tienen de 6 a 12, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos de cadena mediana adecuados son aquéllos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®810, Miglyol®812, Miglyol®818, Mazol®, Sefsol®860, Sefsol®870; siendo el más preferido Miglyol®812. El Miglyol®812 es un aceite de coco fraccionado que comprende triglicéridos de ácido caprílico-cáprico, y que tiene un peso molecular de aproximadamente 520 Dáltones. Composición de ácido graso = C₆ máximo aproximadamente el 3 por ciento, C₈ de aproximadamente el 50 al 65 por ciento, C₁₀ de aproximadamente el 30 al 45 por ciento, C₁₂ máximo de aproximadamente el 5 por ciento; valor de ácido de aproximadamente 0.1; valor de saponificación de aproximadamente 330 a 345; valor de yodo máximo de 1. Mygliol® 812 está disponible en Condea. Neobee®M 5 F es un triglicérido de ácido caprílico-cáprico fraccionado disponible a partir del aceite de coco; valor de ácido máximo de 0.2; valor de saponificación de aproximadamente 335 a 360; valor de yodo máximo de 0.5; contenido de agua máximo del 0.15 por ciento; D.²⁰ de 0.930-0.960, n_D²⁰ de 1.448-1.451 (información del fabricante). Neobee® M 5 F está disponible en Stepan Europe. Un ejemplo adicional es Miglyol 829 que contiene adicionalmente ésteres con ácido succínico.

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

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

6) Mono-, di-, tri-glicéridos mixtos

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

ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1079; información del fabricante).

Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de preferencia comprenden mezclas de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono o de 12 a 20 átomos de carbono, en especial mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos mixtos de 16 a 18 átomos de carbono. El componente de ácido graso de los mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos puede comprender residuos de ácidos grasos tanto saturados como insaturados. Sin embargo, de preferencia están predominantemente comprendidos de residuos de ácidos grasos insaturados; en particular, residuos de ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono. Adecuadamente, los mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos comprenden cuando menos el 60 por ciento, de preferencia cuando menos el 75 por ciento, más preferiblemente cuando menos el 85 por ciento en peso de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono (por ejemplo, ácido linolénico, ácido linoleico, y ácido oleico). De una manera adecuada, los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden menos del 20 por ciento, por ejemplo aproximadamente el 15 por ciento o el 10 por ciento en peso o menos de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados (por ejemplo, ácido palmítico y esteárico). Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de preferencia están comprendidos predominantemente de mono- y di-glicéridos; por ejemplo, los mono- y di-glicéridos comprenden cuando menos el 50 por ciento, más preferiblemente

cuando menos el 70 por ciento, basándose en el peso total de la fase o componente lipofílico. De una manera muy preferible, los mono- y di-glicéridos comprenden cuando menos el 75 por ciento (por ejemplo, aproximadamente el 80 por ciento o el 85 por ciento) en peso del componente lipofílico. De preferencia, los mono-glicéridos comprenden de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 50 por ciento, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, están presentes de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 40 por ciento (por ejemplo, del 35 al 40 por ciento) de monoglicéridos. Preferiblemente, los di-glicéridos comprenden de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, están presentes de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 55 por ciento (por ejemplo, del 48 al 50 por ciento) de di-glicéridos. Los tri-glicéridos comprenden adecuadamente cuando menos el 5 por ciento, pero menos de aproximadamente el 25 por ciento, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, están presentes de aproximadamente el 7.5 a aproximadamente el 15 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente el 9 al 12 por ciento) de tri-glicéridos. Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos se pueden preparar mediante la mezcla de los mono-, di-, ó tri-glicéridos individuales en una proporción relativa apropiada. Sin embargo, de una manera

conveniente, comprenden los productos de la transesterificación de los aceites vegetales, por ejemplo aceite de almendra, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de durazno, aceite de palmera, o de preferencia aceite de maíz, aceite de girasol, o aceite de azafrán, y muy preferiblemente aceite de maíz, con glicerol. Estos productos de transesterificación se obtienen en general como se describe en la Patente Británica Número GB 2,257,359 o en la Publicación Internacional Número WO 94/09211. De preferencia, algo del glicerol se remueve primero para dar un "lote sustancialmente libre de glicerol", cuando se vayan a hacer las cápsulas de gelatina blanda. Los productos de transesterificación purificados de aceite de maíz y glicerol proporcionan mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos particularmente adecuados, referidos posteriormente en la presente como "aceite refinado", y como se producen de acuerdo con los procedimientos descritos en la memoria descriptiva de patente del Reino Unido Número GB 2,257,359, o en la Publicación Internacional Número WO 94/09211.

7) Mono-glicéridos acetilados (C18)

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

8) Mono-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

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

nombres comerciales Sefsol® 218, Capryol®90 o Lauroglycol®90 de, por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd., o Gattefossé, o Capmul PG-8 de Abitec Corporation. Por ejemplo, el Lauroglycol®90 exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido
5 máximo de 8, valor de saponificación de 200 a 220, valor de yodo máximo de 5, contenido de propilenglicol libre máximo del 5 por ciento; contenido de mono-éster mínimo del 90 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1025, información del fabricante); Sefsol® 218 exhibe los siguientes datos de caracterización
10 adicionales: valor de ácido máximo de 5, valor de hidroxilo de 220 a 280.

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

Éstos pueden incluir Lauroglycol FCC y Capryol PGMC.

10) Di-ésteres de propilenglicol

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

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

12) Aceites vegetales etoxilados transesterificados

Éstos pueden incluir los aceites vegetales etoxilados transesterificados, tales como aquéllos obtenidos mediante la
25 reacción de diferentes aceites vegetales naturales (por ejemplo,

aceite de mazorca, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semilla de palmera, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de semilla de soya, aceite de girasol, aceite de azafrán, y aceite de palmera, o mezclas de los mismos) con polietilenglicoles con un peso molecular promedio de 200 a 800, en la presencia de un catalizador apropiado. Estos procedimientos se describen en la memoria descriptiva de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,288,824. Se prefiere en particular el aceite de maíz etoxilado transesterificado.

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

preferido es Labrafil® M 2125 CS, el cual se puede obtener, por ejemplo, en Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Francia.

13) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán

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

14) Compuestos esterificados de ácidos grasos y alcoholes
primarios

15 Éstos pueden incluir los compuestos esterificados de
ácidos grasos que tienen de 8 a 20 átomos de carbono, y alcoholes
primarios que tienen de 2 a 3 átomos de carbono, por ejemplo
miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo,
oleato de etilo, miristato de etilo, etc., siendo particularmente
20 preferible un compuesto esterificado de ácido linoleico y etanol, y
también miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

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

 Este se puede obtener mediante la esterificación de
glicerina con anhídrido acético. El triacetato de glicerol está
25 comercialmente disponible, por ejemplo, como Priacetin® 1580 en

Unichema International, o como Eastman^{MR} Triacetin en Eastman, o en Courtaulds Chemicals Ltd.. El triacetato de glicerol exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 218.03; D^{20}_D de 1.159-1.163, n_D^{20} de 1.430-1.434; contenido de agua máximo del 0.2 por ciento, viscosidad (a 25°C) de 17.4 mPa s; valor de ácido máximo de 0.1; valor de saponificación de aproximadamente 766 a 774; contenido de triacetina mínimo del 97 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1720; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 534, información del fabricante).

16) Citrato de acetil-trietilo

Éste se puede obtener mediante la esterificación de ácido cítrico y etanol, seguida por la acetilación con anhídrido acético, respectivamente. El citrato de acetil-trietilo está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Citroflex® A-2, en, por ejemplo, Morflex Inc.

17) Citrato de tributilo o citrato de acetil-tributilo

18) Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol

Éstos tienen, por ejemplo, de 2 a 10, por ejemplo 6 unidades de glicerol. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados, con una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 18 átomos de carbono. Es particularmente adecuado, por ejemplo, el Plurol Oleique CC497 de Gattefossé, que tiene un valor de saponificación de 133 a 155, y un valor de saponificación de 196 a 244. Otros ésteres de ácidos

grasos de poliglicerol adecuados incluyen mono-oleato de di-glicerilo (DGMO), y Hexaglyn-5-O, como se conoce y está comercialmente disponible, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd.

19) Éter de alcohol graso de polietilenglicol (PEG)

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

20) Alcoholes grasos y ácidos grasos

Los ácidos grasos se pueden obtener mediante la hidrólisis de diferentes grasas o aceites animales y vegetales, tales como aceite de oliva, seguida por separación de los ácidos líquidos. El constituyente de ácido/alcohol graso puede incluir ácidos/alcoholes grasos tanto saturados como mono- ó di-insaturados, con una longitud de cadena, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono. Son particularmente adecuados, por ejemplo, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caproico, tetradecanol, dodecanol, o decanol. El alcohol oleílico está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada HD-Eutanol® V en, por ejemplo, Henkel KGaA. El alcohol oleílico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 0.1; valor de hidroxilo de aproximadamente 210; valor de yodo de aproximadamente 95; valor de saponificación máximo de 1; D_4^{20} de aproximadamente 0.849; n_D^{20} de 1.462; peso molecular de 268; viscosidad (a 20°C) de aproximadamente 35 mPa s (información del fabricante). El ácido oleico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales:

10

15

20

25

peso molecular de 282.47; D^{20} de 0.895; n_D^{20} de 1.45823; valor de ácido de 195 a 202; valor de yodo de 85 a 95; viscosidad (a 25°C) de 26 mPa s (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1236); “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, Segunda Edición, Editores A. Wade y P. J. Weller (1994), Publicación conjunta de American Pharmaceutical Assoc., Lavandoton, EUA y The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra, página 325).

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

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

22) Aceites farmacéuticamente aceptables

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

23) Poliol-éteres o -ésteres de alquileno

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

triol/poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol mixtos, en especial los ésteres de ácidos grasos de glicerol/polietilenglicol o polipropilenglicol mixtos.

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

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

20 Los glicéridos preferidos son los triglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, los triglicéridos de (ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono), incluyendo los aceites naturales e hidrogenados, en particular los aceites vegetales. Los aceites vegetales incluyen, por ejemplo, aceites de oliva, de almendra, de
25 cacahuate, de coco, de palmera, de semilla de soya, y de germen de

trigo, y en particular, los aceites naturales o hidrogenados ricos en residuos de éster de (ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono). Los materiales de polialquilenglicol preferidos son los polietilenglicoles, en particular los polietilenglicoles que tienen un
5 peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 4,000, por ejemplo de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 2,000.

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

Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados incluyen los productos de la transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un polietilenglicol, y opcionalmente glicerol; o las composiciones que comprenden o que
25 consisten en mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22

átomos de carbono de glicerilo y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de polietilenglicol (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades menores de glicerol libre y de polietilenglicol libre).

5 Los aceites vegetales, los polietilenglicoles o las fracciones de polietilenglicol, y las fracciones de ácidos grasos preferidas, en relación con las definiciones anteriores, son como se estipulan anteriormente en la presente.

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

15 a) Gelucire® 33/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 33°C a 37°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 230 a 255;

 b) Gelucire® 39/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 37.5°C a 41.5°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 225 a 245;

20 c) Gelucire® 43/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 42°C a 46°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 220 a 240.

25 Los productos (a) a (c) anteriores, tienen todos un valor de ácido máximo de 3. Las composiciones de la invención pueden incluir mezclas de estos éteres o ésteres.

24) Hidrocarburos

Éstos pueden incluir, por ejemplo, escualeno, disponible, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd.

25) Ésteres de etilenglicol

5 Éstos pueden incluir Monthyle® (monoestearato de etilenglicol), disponible en, por ejemplo, Gattefossé.

26) Ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol y éteres de polialquilenglicol

10 Éstos pueden incluir, por ejemplo, dioleato, diestearato, monolaurato, poliglicol-éter, y monoestearato de pentaeritritilo, así como los ésteres de ácidos grasos de pentaeritritilo (Fiedler, *loc. cit.*, 2, páginas 1288-1290, incorporado a la presente como referencia).

15 Algunos de los componentes lipofílicos, por ejemplo (1-3, 5-6, 8-9, 12-13, 19) exhiben un comportamiento tipo tensoactivo, y también se pueden denominar como co-tensoactivos.

El componente lipofílico de preferencia comprende del 5 al 85 por ciento en peso de la composición de la invención, por ejemplo del 10 al 85 por ciento; de preferencia del 15 al 60 por ciento en peso, y muy preferiblemente de aproximadamente el 15 a 20 aproximadamente el 40 por ciento en peso.

Las composiciones de la presente invención de preferencia contienen uno o más tensoactivos, para reducir la tensión interfacial, proporcionando de esta manera estabilidad termodinámica.

25 Los tensoactivos pueden ser mezclas complejas conteniendo productos secundarios o productos de partida sin reaccionar

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

Los tensoactivos adecuados incluyen:

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

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

aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) de aproximadamente el 4.5 al 5.5 por ciento, una n_D^{60} de aproximadamente 1.453 a 1.457, y un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 15 a 17.

5 Un producto especialmente preferido de esta clase es Cremophor® RH40. Otros productos útiles de esta clase están disponibles bajo los nombres comerciales Nikkol® (por ejemplo, Nikkol® HCO-40 y HCO-60), Mapeg® (por ejemplo, Mapeg® CO-40h), Incrocas® (por ejemplo, Incrocas® 40), Tagat® (por
10 ejemplo, los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-glicerol, por ejemplo Tagat® RH 40), y Simulsol OL-50 (aceite de ricino con PEG-40, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 55 a 65, un valor de ácido máximo de 2, un valor de yodo de 25 a 35, un contenido de agua máximo del 8 por ciento, y un valor de balance
15 hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 13, disponible en Seppic). Estos tensoactivos se describen adicionalmente en Fiedler, *loc. cit.*.

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

2) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno

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

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

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

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

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

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

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

20 Tween® 81 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno(5)],
 y

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

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

3) Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno

25 Éstos pueden incluir los ésteres de ácido esteárico de

polioxietileno del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Myrj® de Uniqema (Fiedler, *loc. cit.*, 2, página 1166). Un producto especialmente preferido de esta clase es Myrj® 52, que tiene una D^{25} de aproximadamente 1.1, un punto de fusión de aproximadamente 40°C a 44°C, un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 16.9, un valor de ácido de aproximadamente 0 a 1, y un número de saponificación de aproximadamente 25 a 35.

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

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

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

Éstos pueden incluir los que están sustituidos con 18 átomos de carbono, por ejemplo hidroxí-acido graso; por ejemplo éster de PEG de 12-hidroxí-acido esteárico, por ejemplo de PEG de un peso molecular de aproximadamente, por ejemplo, 600 a 900, por ejemplo de 660 Dáltones, por ejemplo Solutol® HS 15 de BASF,

Ludwigshafen, Alemania. De acuerdo con el folleto técnico de BASF, MEF 151E (1986), comprende aproximadamente el 70 por ciento de 12-hidroxi-estearato polietoxilado en peso, y aproximadamente el 30 por ciento en peso del componente de polietilenglicol no esterificado.

5 El Solutol HS 15 tiene un valor de hidrogenación de 90 a 110, un valor de saponificación de 53 a 63, un número de ácido máximo de 1, y un contenido de agua máximo del 0.5 por ciento en peso.

6) Alquil-éteres de polioxietileno

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

adecuados los éteres de ácidos grasos de polioxipropileno, por ejemplo Acconon® E.

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

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

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

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

15 9) Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol

Éstos pueden incluir aquéllos con, por ejemplo, 10 a 20, por ejemplo 10 unidades de glicerol. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados, con una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 18 átomos de carbono.
20 Es particularmente adecuado, por ejemplo, el monolaurato de decaglicerilo o el monomiristato de decaglicerilo, como se conocen y están comercialmente disponibles bajo la marca comercial registrada Decaglyn® 1-L ó Decaglyn® 1-M ó Decaglyn 1-O, respectivamente, en, por ejemplo, Nikko Chemicals C., Ltd (Fiedler, *loc. cit.*, volumen
25 2, página 1359).

10) Poliol-éteres o -ésteres de alquilenos

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

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

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

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

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

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

 Los poliál-éteres o -ésteres de alquileo adecuados incluyen mezclas de ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol, por ejemplo mono-, di-, y tri-ésteres en una cantidad
20 relativa variable, y mono- y di-ésteres de poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, junto con cantidades menores del alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol libre y del poli-(alquileo de 2 a 5 átomos de carbono)-glicol libre. Como se estipula anteriormente en la presente, la fracción de alquileo-triol preferida
25 es glicerilo; las fracciones de polialquilenglicol preferidas incluyen

polietilenglicol, en particular con un peso molecular de aproximadamente 500 a aproximadamente 4,000; y las fracciones de ácidos grasos preferidas serán los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono, en particular los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono saturados.

Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados incluyen los productos de la transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un polietilenglicol, y opcionalmente, glicerol; o las composiciones que comprenden o que consisten en mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de glicerilo y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de polietilenglicol (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades menores de glicerilo libre y polietilenglicol libre).

Los aceites vegetales, polietilenglicoles, o fracciones de polietilenglicol y fracciones de ácidos grasos preferidos en relación con las definiciones anteriores, son como se estipulan anteriormente en la presente.

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

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

93;

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

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

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

10 Los productos Gelucire® son materiales cerosos semi-sólidos inertes con un carácter anfifílico. Se identifican por su punto de fusión y su valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB). La mayoría de los grados de Gelucire® son glicéridos poliglicolizados saturados que se pueden obtener mediante poliglicólisis de los
15 aceites vegetales hidrogenados naturales con polietilenglicoles. Se componen de una mezcla de mono-, di-, y tri-glicéridos y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. Es particularmente adecuado el Gelucire® 44/14, que tiene un punto de fusión nominal de 44°C, y un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de 14. Se
20 obtiene mediante la reacción de semillas de palmera hidrogenadas y/o semillas de palmera hidrogenadas con polietilenglicol 1500. Consiste en aproximadamente el 20 por ciento de mono-, di-, y tri-glicéridos, el 72 por ciento de mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol 1500, y el 8 por ciento de polietilenglicol 1500
25 libre. La distribución de ácidos grasos para el Gelucire™ 44/14 es

como sigue: -10 C₈, 3-9 C₁₀, 40-50 C₁₂, 14-24 C₁₄, 4-14 C₁₆, 5-15 C₁₈.

El Gelucire® 44/14 exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 2, valor de yodo máximo de 2, valor de saponificación de 79 a 93, valor de hidroxilo de 36 a 56, valor de peróxido máximo de 6, impurezas alcalinas máximas de 80, contenido de agua máximo de 0.50, contenido de glicerol libre máximo de 3, contenido de monoglicéridos de 3.0 a 8.0 (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 773; información del fabricante).

11) Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerilo

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

Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 1650). Un éster de ácido graso de polietilenglicol-glicerilo adecuado adicional es Tagat TO.

12) Esteroles y sus derivados

5 Éstos pueden incluir los colesteroles y sus derivados, en particular los fitoesteroles, por ejemplo los productos que comprenden citoesterol, campesterol, o estigmasterol, y aductos de óxido de etileno de los mismos, por ejemplo esteroles de soya y sus derivados, por ejemplo esteroles de polietilenglicol, por ejemplo
10 fitoesteroles de polietilenglicol o esteroles de soya de polietilenglicol. Los polietilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 10 a 40 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo 25 ó 30 unidades. Es particularmente adecuado el fitoesterol de polietilenglicol-(30), que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre
15 comercial Nikkol BPS®-30, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co. Ltd. Además es adecuado el esterol de soya de polietilenglicol-(25), que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Generol® 122 E 25, por ejemplo, en Henkel (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 779).

20 13) Glicéridos de ácido caprílico-cáprico polioxietilados transesterificados

 Éstos pueden incluir aquéllos que se encuentran comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrasol® en, por ejemplo, Gattefossé. Labrasol® tiene un valor de ácido máximo
25 de 1, un vapor de saponificación de 90 a 110, y un valor de yodo

máximo de 1 (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 2, página 995).

14) Ésteres de ácidos grasos de azúcar

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

15) Éteres de PEG-esterol

Éstos pueden incluir aquéllos que tienen, por ejemplo de 5 a 35 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo de 20 a 30 unidades, por ejemplo Solulan® C24, que está comercialmente disponible, por ejemplo, en Amerchol.

16) Sulfosuccinato de dioctil-sodio

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

17) Fosfolípidos

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

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

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

comercialmente disponibles en, por ejemplo, Fluka.

19) Sales de aminoácidos acilados

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

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

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

El tensoactivo puede comprender del 5 al 90 por ciento en peso de la composición de la invención; de preferencia del 10 al 85 por ciento en peso, más preferiblemente del 10 al 60 por ciento en peso.

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

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

Estos aditivos o ingredientes pueden comprender de aproximadamente el 0.05 al 5 por ciento en peso del peso total de la composición. Los agentes anti-microbianos, inhibidores de enzimas,

estabilizantes o conservadores típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 0.05 al 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. Los agentes edulcorantes o saborizantes típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 2.5
5 ó el 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas dispersables o espontáneamente dispersables, de preferencia forman, espontáneamente o de una manera sustancialmente espontánea, una micro-/emulsión de o/w (aceite en agua), cuando se diluyen con un
25 medio acuoso, tal como agua, hasta una dilución de 1:1 a 1:300, por

ejemplo, de 1:1 a 1:70, en especial de 1:10 a 1:70, más especialmente, por ejemplo, de 1:10, o en los jugos gástricos de un paciente después de su administración/aplicación oral.

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

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

El proceso anterior puede comprender opcionalmente además el paso de:

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

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

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

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

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

La composición de la invención de preferencia contiene de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 45 por ciento de un componente lipofílico en peso. Por consiguiente, una composición particularmente adecuada contiene como el componente lipofílico, de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el

45 por ciento en peso de, por ejemplo, triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, o ácido oleico.

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

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

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

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

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

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición;
- 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, y ácido oleico;
- 3) un tensoactivo;
- 4) un componente hidrofílico;
- 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 por

ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición.

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

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición;
- 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 45 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, y ácido oleico;
- 3) un tensoactivo, en donde el tensoactivo está en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 45 por ciento en peso, y en donde el tensoactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxiestearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilcaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;
- 4) un componente hidrofílico;
- 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 por

ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición.

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

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición;
- 2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 45 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso, y en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, y ácido oleico;
- 3) un tensoactivo, en donde el tensoactivo está en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 45 por ciento en peso, y en donde el tensoactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxiestearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;
- 4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento

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

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

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

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

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

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

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

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

20 la cual comprende opcionalmente un co-tensoactivo diferente de etanol, de preferencia glicerol, en una cantidad de aproximadamente hasta el 5 por ciento en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente el 1.5 por ciento a aproximadamente el 4 por ciento en peso de la composición.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una

composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende:

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

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

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

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

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

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

1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición;

2) un componente lipofílico, en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana y mono-oleato de sorbitán, en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 45 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 por ciento en peso;

3) un tensoactivo, en donde el tensoactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en glicéridos de caprilcaproílo Macrogol-8 y succinato de polietilenglicol Vitamina E, y en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 40 por ciento en peso;

4) un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol y polietilenglicol, en una cantidad de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 25 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento en peso;

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

El ingrediente activo puede estar presente en una cantidad en peso de la composición de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento; por ejemplo, en una cantidad en

peso de aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, del 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, por ejemplo, del 15 por ciento, del 16 por ciento, del 17 por ciento, del 18 por ciento, del 19 por ciento, o del 20 por ciento.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento
10 en peso de la composición por ejemplo, en una cantidad en peso de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 6 por ciento, de aproximadamente el 7 por ciento, de aproximadamente el 8 por ciento, de aproximadamente el
15 9 por ciento, o de aproximadamente el 10 por ciento.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de
20 aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición; y un componente hidrofílico, en donde el componente hidrofílico está en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 45 por ciento en peso, de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento en peso, más
25 preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a

aproximadamente el 25 por ciento en peso, y en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol; y en donde, cuando el alisporivir está
5 en una cantidad del 10 por ciento, y el componente hidrofílico es etanol o propilenglicol, la composición no contiene el 41 por ciento de polietilenglicol-aceite de ricino hidrogenado.

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

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

grupo que consiste en hidroxiestearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;

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

Cuando la composición de la invención como se define
anteriormente es un pre-concentrado en microemulsión, se puede
15 combinar con agua o con un medio solvente acuoso para formar una
micro-/emulsión. La emulsión o la micro-emulsión se puede
administrar enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la
forma de una cápsula o de una solución para beber, la cual se puede
tomar oralmente y se puede tragar.

20 Cuando la composición de la invención es un pre-concentrado,
tal como una formulación basada en lípido/tensoactivo, de
preferencia se utiliza una dosificación unitaria de la formulación del
pre-concentrado para llenar las cubiertas de cápsula oralmente
administrables. Las cubiertas de cápsula pueden ser cubiertas de
25 cápsula blandas o duras, por ejemplo, hechas de gelatina. Cada

dosificación unitaria contendrá de una manera adecuada de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 200 miligramos del agente activo, por ejemplo, aproximadamente 0.1 miligramos, aproximadamente 0.25 miligramos, aproximadamente 0.5 miligramos, aproximadamente 1 miligramo, aproximadamente 2 miligramos, aproximadamente 10 miligramos, aproximadamente 15 miligramos, aproximadamente 25 miligramos, aproximadamente 50 miligramos, aproximadamente 75 miligramos, aproximadamente 100 miligramos, aproximadamente 150 miligramos o aproximadamente 200 miligramos del agente activo. Estas formas de dosificación unitaria son adecuadas para su administración de 1 a 5 veces al día, dependiendo del propósito particular de la terapia, de la fase de la terapia, y similares.

Las composiciones, como se definen anteriormente, pueden estar en una forma de solución para beber, y pueden incluir agua o cualquier otro sistema acuoso, por ejemplo, jugo de fruta, leche, y similares, para proporcionar, por ejemplo, sistemas coloidales adecuados para beber, por ejemplo, con una dilución de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100.

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

empleando métodos cromatográficos, por ejemplo, HPLC.

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

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

Los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la absorción de la sustancia de fármaco, y medida por ejemplo, como sus niveles en sangre, también llegan a ser de una manera sorprendente más predecibles, y se pueden eliminar o reducir los problemas en la
20 administración con una absorción errática. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas son efectivas con biotensioactivos o materiales de tensida, por ejemplo, las sales biliares, que están presentes en el tracto gastrointestinal. Es decir, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son completamente
25 dispersables en los sistemas acuosos que comprendan estas

tensidas naturales y, por consiguiente, son capaces de proporcionar sistemas en emulsión o micro-emulsión y/o sistemas en partículas que son estables *in situ*.. La función de las composiciones farmacéuticas después de su administración oral, sigue siendo
5 sustancialmente independiente de y/o no es afectada por, la presencia o ausencia relativa de sales biliares en cualquier momento particular o para cualquier individuo dado. Las composiciones de esta invención también pueden reducir la variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes.

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

Las composiciones farmacéuticas, como se definen en la presente, de preferencia se componen en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, rellenándolas en cubiertas de cápsula
25 oralmente administrables. La cubiertas de cápsula pueden ser

cubiertas de cápsula de gelatina blanda o dura, o pueden estar basadas en HPMC (hidroxi-propil-metil-celulosa) o Vegicaps. Cuando la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación unitaria contendrá adecuadamente entre

5 aproximadamente 50 y aproximadamente 400 miligramos del agente activo; por ejemplo, aproximadamente 50 miligramos, aproximadamente 100 miligramos, aproximadamente 200 miligramos, aproximadamente 300 miligramos, o aproximadamente 400 miligramos. Estas formas de dosificación unitaria son adecuadas

10 para su administración una vez o más veces al día, dependiendo del propósito particular de la terapia, de la fase de la terapia, y similares.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una

15 formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, como se define anteriormente, para utilizarse como un medicamento, de preferencia en el tratamiento de un paciente infectado por el virus de hepatitis C, y en donde el alisporivir es para administrarse en una cantidad de aproximadamente 400 a

20 aproximadamente 600 miligramos dos veces al día.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de preferencia en la forma de una formulación basada en lípido/tensoactivo, para su administración oral, como se define anteriormente, para utilizarse como un

25 medicamento, de preferencia en el tratamiento de un paciente

infectado por el virus de hepatitis C, y en donde: (i) se administra alisporivir durante una fase inicial en una cantidad de aproximadamente 600 miligramos, dos veces al día; (ii), seguido por la administración de alisporivir durante la segunda fase en una
5 cantidad de 600 miligramos o de aproximadamente 800 miligramos una vez al día.

Como se utiliza en la presente, el término “aproximadamente”, a menos que el contexto lo dicte de otra manera, se utiliza para significar un intervalo de + o – 10 por ciento.

10 Como se utiliza en la presente, el término “en peso”, a menos que el contexto lo dicte de otra manera, se utiliza para significar en peso de la composición, por ejemplo, el porcentaje en peso de la composición. Como se utiliza en la presente, el término “en peso”, en el contexto de mezclas, tales como las mezclas de los componentes
15 hidrofílicos, de los componentes lipofílicos, o de los tensoactivos, a menos que el contexto lo dicte de otra manera, se utiliza para significar la suma de los pesos de los componentes respectivos de la mezcla en peso de la composición.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método
20 para el tratamiento de un sujeto que padezca de un trastorno que se pueda tratar con alisporivir, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el
25 uso de alisporivir para la elaboración de una composición

farmacéutica para el tratamiento de un sujeto que padezca de un trastorno que se pueda tratar con alisporivir.

La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en los estudios clínicos convencionales, por ejemplo, en las indicaciones conocidas del agente activo, dando las dosificaciones niveles en sangre equivalentes del agente activo; por ejemplo, utilizando las dosificaciones en el intervalo de 100 miligramos a 1,200 miligramos del agente activo al día para un mamífero de 75 kilogramos, por ejemplo, un adulto, y en los modelos animales convencionales. El aumento de la biodisponibilidad del agente activo proporcionado por las composiciones, se puede observar en los estudios con animales convencionales y en los estudios clínicos, por ejemplo, como se describe anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de las infecciones por el virus de hepatitis C (HCV) o de los trastornos inducidos por el virus de hepatitis C (HCV) en un paciente, de esclerosis múltiple, distrofia muscular, distrofia muscular congénita de Ullrich, e isquemia.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran los aspectos adicionales de la invención, y son las modalidades preferidas de la invención.

EJEMPLO 1

Este Ejemplo (y los Ejemplos 2 a 3) describe los medios para

preparar formulaciones basadas en lípido de alisporivir en alta carga de fármaco (DEB025) (≥ 19 por ciento en peso), e ilustra los medios para aumentar la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 por encima de la carga de fármaco objetivo de estas formulaciones a través de la adición de agua.

Una solución de suministro de las formulaciones de DEB025 mostradas en la Tabla 1 (Formulaciones A1 a A3) y en la Tabla 2 (Formulaciones A a C), se preparó como sigue. Los excipientes sólidos o semi-sólidos se calentaron en un baño de agua a 50°C, y se agitaron bien antes del paso de dosificación. Se pesó una cantidad de cada excipiente en una botella de vidrio, seguido por la adición de etanol. Los excipientes se agitaron a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución homogénea. Entonces, se agregó una cantidad adecuada de la forma amorfa del DEB025 a la botella de vidrio que contenía el vehículo preparado, y se agitó con la barra magnética a temperatura ambiente, hasta la disolución completa de la sustancia de fármaco (solución color amarillo claro transparente sin partículas de fármaco visibles). Entonces, la solución de suministro se puso en alícuotas en pequeños frascos de vidrio (2 gramos), seguido por la adición de una pequeña cantidad de solvato de etanol de DEB025 (de 60 a 120 miligramos). Para las formulaciones que no comprendían etanol, se agregó la forma amorfa del DEB025 a los frascos. Los frascos se pusieron a 25°C, y se agitaron con la barra magnética hasta que se obtuvo un exceso del fármaco sólido identificado como solvato de etanol de DEB025 o la

forma amorfa de DEB025 (para las composiciones sin etanol) (cuando menos en 24 horas). Se agregó una cantidad adicional de solvato de etanol de DEB025 o de la forma amorfa de DEB025 (de 60 a 120 miligramos) a los frascos que mostraron una solución transparente después de equilibrar. Estos frascos se volvieron a equilibrar hasta que se observó un exceso del fármaco. Finalmente, el sobrenadante a partir de estas suspensiones se filtró y se analizó para el DEB025 utilizando HPLC.

10

Tabla 1

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

15

20

25

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formula- ción A1	Formula- ción A2	Formula- ción A3
DEB025	Sustancia activa	20.0	20.0	20.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	20.0	10.0	5.0
Glicéridos de Caprilcaproílo	Tensoactivo	25.0	29.2	31.3

	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción A1	Formula- ción A2	Formula- ción A3
5	Macrogol-8 (Labrasol)				
10	Vitamina E Succinato de Polietilenglicol (TPGS)	Tensoactivo	15.0	17.5	18.7
15	Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubilizan- te oleoso	5.0	5.8	6.3
	Oleato de sorbitán (Span 80)	Solubilizan- te oleoso	15.0	17.5	18.7
20	Solubilidad en equilibrio a 21 ± 2 °C (% en peso)¹		10.4±0.14	7.07±0.11	6.99±0.10

25 ¹Promedio ± desviación estándar (n=2).

Tabla 2

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

5	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción A	Formula- ción B	Formula- ción C
10	DEB025	Sustancia activa	19.5	19.0	18.5
	Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	22.0	24.0	26.0
15	Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	Tensoac- tivo	24.4	23.8	23.1
20	Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	Tensoac- tivo	14.6	14.3	13.9
25	Triglicéridos de cadena mediana	Solubili- zante	4.9	4.8	4.6

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formula- ción A	Formula- ción B	Formula- ción C
(Miglyol 812)	oleoso			
Oleato de sorbitán (Span 80)	Solubilizante oleoso	14.6	14.3	13.9
Solubilidad en equilibrio a 25°C (% en peso) ¹		11.6 ± 0.1	12.5 ± 0.4	14.1 ± 0.9

¹Promedio ± desviación estándar (n=2)

15

El impacto del agua sobre la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 se evaluó mediante la adición de agua en las concentraciones como se indican en la Figura 1, hasta las alícuotas a 2 gramos de las soluciones de suministro enlistadas en la

Tabla 2. Entonces se agregó al frasco una pequeña cantidad de solvato de etanol de DEB025 (aproximadamente 10 miligramos), y se midió la solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 a 25°C como se describe anteriormente.

EJEMPLO 2

25

El DEB025 (forma amorfa) se formuló con las composiciones

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

5 Ejemplo 1.

Tabla 3

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

10	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción D1	Formula- ción D	Formula- ción E
15	DEB025	Sustancia activa	10.0	19.0	19.0
	Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	10.0	19.0	23.8
20	Hidroxiestearato de glicerol Macrogol (Cremophor RH40)	Tensoactivo	40.0	30.7	28.0
25					

	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción D1	Formula- ción D	Formula- ción E
5	Glicéridos de aceite de maíz	Solubili- zante oleoso	32.0	24.6	22.4
10	Propilenglicol	Solvente hidrofílico	8.0	6.7	6.8
15	Solubilidad en equilibrio a 25°C (% en peso)		7.3	13.3	15.2

EJEMPLO 3

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

Tabla 4

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

5	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción F	Formula- ción G	Formula- ción H
10	DEB025	Sustancia activa	19.4	19.2	19.0
	Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	12.6	18.5	24.1
15	Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	9.7	4.8	9.5
	Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	Tensoac-tivo	24.3	24.0	19.7
20	Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	Tensoac-tivo	14.6	14.4	11.9
25					

	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción F	Formula- ción G	Formula- ción H
5	Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubili- zante oleoso	4.9	4.8	4.0
10	Oleato de sorbitán (Span 80)	Solubili- zante oleoso	14.6	14.4	11.9
15	Solubilidad en equilibrio a 25°C (por ciento en peso)¹		7.5 ± 0.1	11.6 ± 1.2	11.5 ± 0.2

¹Promedio ± desviación estándar (n=3)

EJEMPLO 4

20 Este Ejemplo (y el Ejemplo 5) ilustra las formulaciones de DEB025 pretendidas para encapsularse en cápsulas de gelatina blanda de 200 miligramos. Las formulaciones de solución de llenado se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. La solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 en solución de llenado
25 que imitaba la cápsula final se midió a 20°C en la presencia de agua

y glicerol (se utilizó un plastificante común en la fabricación de las cápsulas de gelatina blanda) en las concentraciones finales (% en peso) enlistadas en la Tabla 5.

Tabla 5

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

10	Componente	mg/SGC		
		Formulación I (18.9% en peso DEB025)	Formulación J (18.9% en peso DEB025)	Formulación K (15.4% en peso DEB025)
	DEB025	200.0	200.0	200.0
15	Etanol Anhidro	200.0	200.0	240.0
	Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	250.0	250.0	316.7
20	Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	150.0	150.0	190.0
25	Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	50.0	50.0	63.3

Componente	mg/SGC		
	Formulación I (18.9% en peso DEB025)	Formulación J (18.9% en peso DEB025)	Formulación K (15.4% en peso DEB025)
Oleato de sorbitán (Span 80)	150.0	150.0	190
Peso de relleno de cápsula	1060	1060	1300
Contenido de agua (% en peso)	3.0	5.0	3.5
Contenido de glicerol (% en peso)	3.4	3.0	4
Solubilidad en equilibrio a 20°C (% en peso) ¹	16.8 ± 1.1	21.1 ± 0.2	17.1 ± 0.8

¹Promedio ± desviación estándar (n=3 a 6)

EJEMPLO 5

Este Ejemplo ilustra formulaciones de alta carga de fármaco de DEB025 (19 por ciento en peso) que contienen PEG400 pretendido para su encapsulación en cápsulas de gelatina blanda de 200 miligramos. Las formulaciones de solución de llenado se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. La solubilidad en equilibrio del

solvato de etanol de DEB025 en solución de llenado que imitaba la cápsula final se midió a 20 °C como se describe en el Ejemplo 4.

Tabla 6

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

Componente	% (peso/peso)		
	Formula- ción L	Formula- ción M	Formula- ción N
DEB025	200	200	200
Etanol Anhidro	100	150	200
Polietilenglicol 400 (PEG400)	100	50	100
Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol-8 (Labrasol)	250	250	208
Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	150	150	125
Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	50	50	42

Componente	% (peso/peso)		
	Formula- ción L	Formula- ción M	Formula- ción N
Oleato de sorbitán (Span 80)	150	150	125
Peso objetivo de relleno de cápsula	1060	1060	1060
Contenido de agua (% en peso)	5.0	5.0	5.0
Contenido de glicerol (% en peso)	3.0	3.0	3.0
Solubilidad en equilibrio a 20 °C (% en peso)	25.3 ± 0.2¹	25.9 ± 0.4²	22.4 ± 1.7²

¹Promedio ± desviación estándar (n=3); ²n=2

EJEMPLO 6

20

Este Ejemplo ilustra las formulaciones de DEB025 con un contenido reducido de etanol (≤ 5 por ciento) pretendidas ya sea para su encapsulación en cápsulas de gelatina blanda o bien para su llenado en botellas (Tablas 7 a 9). Las formulaciones de solución de

25 llenado se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. La

solubilidad en equilibrio del solvato de etanol de DEB025 o del DEB025 amorfo (para las formulaciones sin etanol) se midió en la formulación a $21\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ como se describe en el Ejemplo 1.

Tabla 7

- 5 Composiciones de formulaciones de DEB025 con un contenido reducido de etanol (5 por ciento), y solubilidad de saturación a temperatura ambiente ($21\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$)

	Componente	Función	% (peso/peso)		
			Formula- ción O	Formula- ción P	Formula- ción Q
	DEB025	Sustancia activa	5.0	7.0	5.0
10					
15	Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	5.0	5.0	5.0
20	Hidroxiestearato de glicerol Macrogol (Cremophor RH40)	Tensoactivo	36.0	34.4	45.0
25	Glicéridos de aceite de maíz	Solubilizante oleoso	27.0	25.8	27.0

5

Componente	Función	% (peso/peso)		
		Formula- ción O	Formula- ción P	Formula- ción Q
Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	27.0	25.8	18.0
Agua	Solvente hidrofílico	-	2.0	-
Solubilidad en equilibrio a 21 °C ± 2 °C (% en peso)¹		6.73 ± 0.01	8.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3

10

¹Promedio ± desviación estándar (n=2);

15

Tabla 8

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

20

Componente	Función	% (peso/peso)			
		Formu- lación R	Formu- lación S	Formu- lación T	Formula- ción U
DEB025	Sustancia activa	5.0	5.0	5.0	5.0

25

	Componente	Función	% (peso/peso)			
			Formu- lación R	Formu- lación S	Formu- lación T	Formula- ción U
5	Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	5.0	5.0	-	-
10	Mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (80) (Tween 80)	Tensoac- tivo	54.0	54.0	57.0	57.0
15	Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol 812)	Solubili- zante oleoso	18.0	-	19.0	-
20	Glicérido de linoleoílo Macrogol (Labrafil M2125 CS)	Solubili- zante oleoso	-	9.0	-	9.5
25	Polietilenglico I 400	Solvente hidrofílico	18.0	27.0	19.0	28.5

Componente	Función	% (peso/peso)			
		Formu- lación R	Formu- lación S	Formu- lación T	Formu- lación U
(PEG400)					
Solubilidad en equilibrio a 21 °C ± 2 °C (% en peso) ¹		6.5 ± 0.01	5.9 ± 0.01	<10	5.7 ± 5.0

¹Promedio ± desviación estándar (n=2)

Tabla 9

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

Componente	Función	% (peso/peso)	
		Formulación V	Formulación X
DEB025	Sustancia activa	10.0	18.0
Etanol Anhidro	Solvente hidrofílico	5.0	5.0

	Componente	Función	% (peso/peso)	
			Formulación V	Formulación X
5	Hidroxiestearato de glicerol Macrogol (Cremophor RH40)	Tensoactivo	34.0	30.8
10	Mono-/di-glicéridos de caprilato / caprato de glicerilo (Capmul MCM C8)	Solubilizante oleoso	34.0	38.5
15	Polietilenglicol 400 (PEG400)	Solvente hidrofílico	17.0	7.7
20	Solubilidad en equilibrio a 21 °C ± 2 °C (% en peso)¹		11.7 ± 0.2	19.5 ± 0.3

¹Promedio ± desviación estándar (n=2)

EJEMPLO 7

Este Ejemplo presenta formulaciones que comprenden
5 aproximadamente el 20 por ciento de DEB025, y que se pretenden
como una solución (Formulación O), como el intermediario para su
encapsulación en cápsulas de gelatina blanda (Formulación P), como
la composición final en cápsulas de gelatina blanda (Formulación Q).

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

- Se disuelven 2 gramos de Debio 025 en 2 gramos de
etanol, y se ponen en un baño ultrasónico hasta la disolución
completa.
- 15 - Se agregan 2.5 gramos de caprilcaprato de glicerol
Macrogol (Labrasol®).
- Se agregan 0.5 gramos de Triglicéridos de Cadena
Mediana (Labrafac® WL1349).
- Se agregan 1.5 gramos de oleato de sorbitán (Montane®
20 80).
- Se agregan 1.5 gramos de succinato de alfa-tocoferol
PEG previamente calentado (TPGS).
- Se mezclan manualmente o con un vórtex durante
aproximadamente 30 segundos.

Tabla 10

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

5	Componente	Formu- lación O (g)	Formu- lación P (g)	Formulación Q (mg de relleno por cápsula)
10	DEB025	2.0	2.0	200.0
	Etanol, 96% (Ph Eur)	2.0	2.6	200.0
15	Glicéridos de Caprilcaproílo Macrogol- 8 (Labrasol)	2.5	2.5	250.0
	Succinato de polietilenglicol Vitamina E (TPGS)	1.5	1.5	150.0
20	Triglicéridos de cadena mediana (Labrafac WL1349)	0.5	0.5	50.0
25	Oleato de sorbitán (Span 80)	1.5	1.5	150.0

5

Componente	Formu- lación O (g)	Formu- lación P (g)	Formulación Q (mg de relleno por cápsula)
Sub-total	10.0	10.0	n.a.
Relleno de cápsula	n.a.	n.a.	1000.0
Contenido teórico de agua (% en peso)	> 0.8%	> 1.04%	> el 2%
Contenido de glicerol (% en peso)	n.a.	n.a.	8.43%

10

15

Para la formulación O, después de la dilución de 200 miligramos en 200 mililitros de agua, el tamaño en gotitas es estable durante 2 horas (t0: 308 nanómetros, PI: 0.08, t2H: 291 nanómetros, PI: 0.06). Aparato Zetasizer 3000.

20

EJEMPLO 8

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

25

Tabla 11

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

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

EJEMPLO 9

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

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

Tabla 12

Niveles de parámetros probados en el DoE

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su administración oral, la cual comprende alisporivir, en una cantidad de
5 aproximadamente el 15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición, y agua en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 1, la cual comprende:

un componente lipofílico, un tensoactivo, y un componente hidrofílico, y en donde el agua está en una cantidad de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición.

15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el agua está en una cantidad de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el alisporivir está en una cantidad
20 de aproximadamente el 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de un pre-concentrado para su administración oral, la cual comprende:

25 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el

15 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición,

- 2) un componente lipofílico,
- 3) un tensoactivo,
- 5 4) un polietilenglicol, y
- 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la forma de un pre-concentrado para su administración oral, la cual comprende:

- 1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 19 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición,
- 15 2) un componente lipofílico,
- 3) un tensoactivo,
- 4) etanol, y
- 5) agua, en una cantidad de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

20 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el componente hidrofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol, de preferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en etanol, 25 polietilenglicol, y propilenglicol.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde el componente lipofílico se selecciona a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, y ácido oleico, de preferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana y mono-oleato de sorbitán.

9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde el tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo, de preferencia seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxistearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8 y succinato de polietilenglicol Vitamina E.

10. Una composición farmacéutica para su administración oral, la cual comprende:

1) alisporivir, en una cantidad de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición;

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

3) un tensioactivo seleccionado a partir del grupo que

consiste en hidroxiestearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilocaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;

4) un componente hidrofílico seleccionado a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol.

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en una forma de dosificación unitaria.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, la cual contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 miligramos de alisporivir, de preferencia aproximadamente 100 o aproximadamente 200 miligramos de alisporivir.

13. Una cápsula que comprende la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina blanda, una cápsula de gelatina dura, o una cápsula basada en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una Vegicap.

15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la cual es una solución para beber.

RESUMEN

La invención proporciona composiciones farmacéuticas basadas en lípido, las cuales comprenden alisporivir.

5

* * * * *

10

15

20

25

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

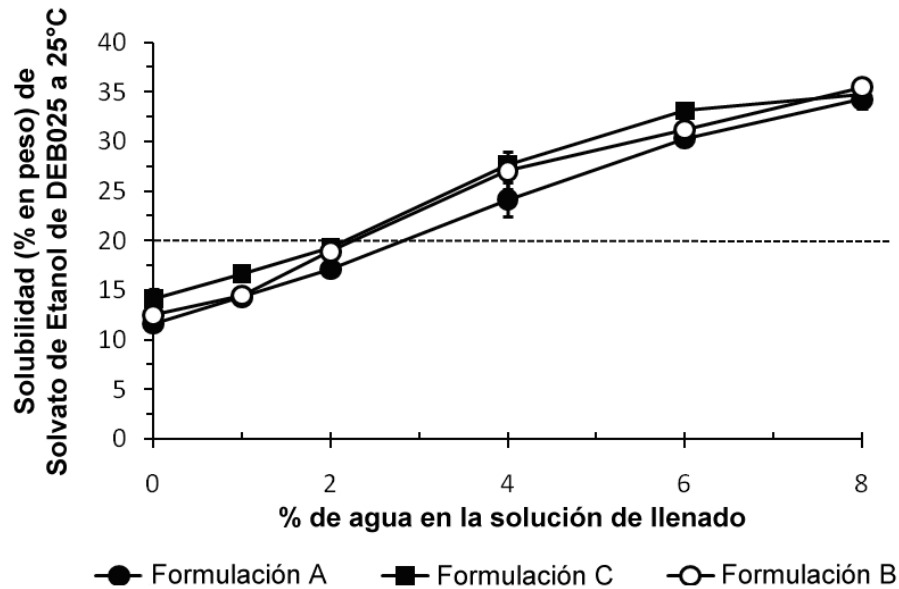


FIG. 1

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

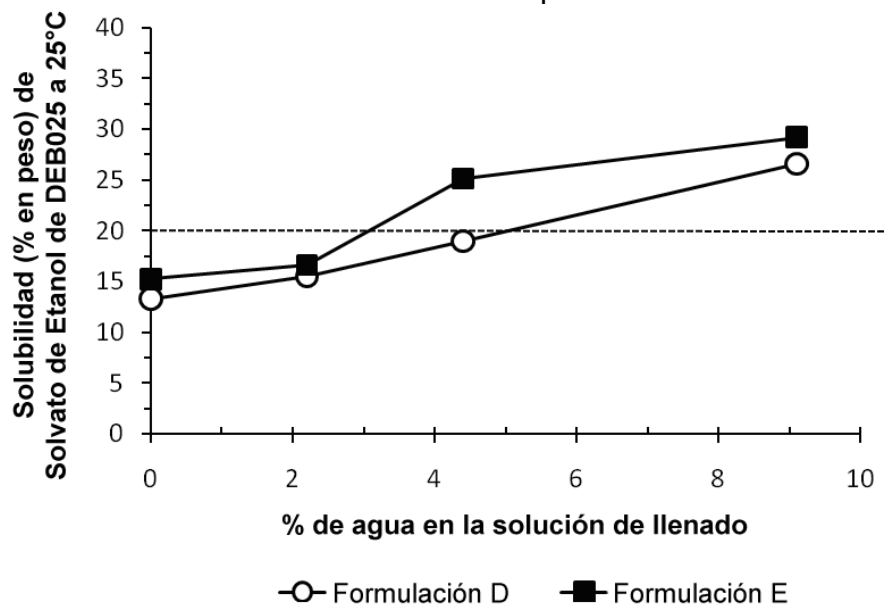


FIG. 2

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

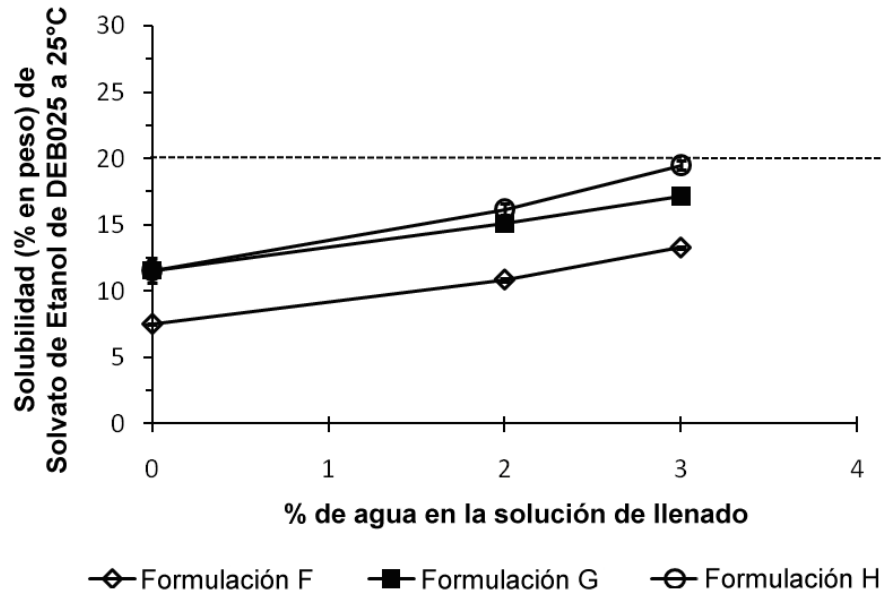


FIG. 3

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

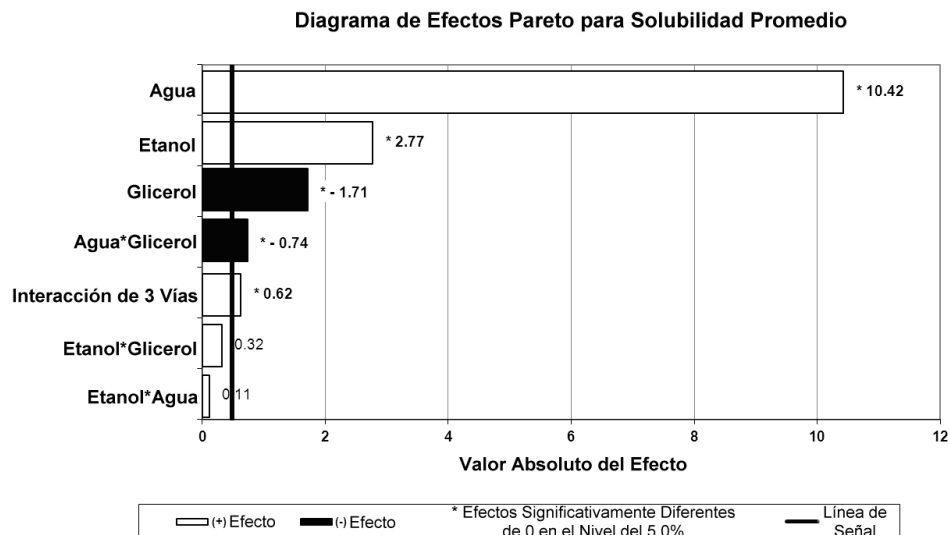


FIG. 4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54481 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/072463	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12/12/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 13/12/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ALISPORIVIR

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/072463

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/072463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/107 A61K47/26	A61K9/48 A61K9/00
	A61K47/10 A61K38/13	A61K47/14 A61K47/22
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/01715 A1 (DEBIOPHARM SA [CH]; WENGER ROLAND M [CH]; MUTTER MANFRED [CH]; RUCKLE) 13 January 2000 (2000-01-13) page 6, lines 25-31 claims 1-5	1-15
Y	WO 2006/038088 A1 (DEBIOPHARM SA [CH]; SCALFARO PIETRO [CH]; DUMONT JEAN-MAURICE [CH]; VU) 13 April 2006 (2006-04-13) page 18, lines 24-29 example 2	1-15
Y	DE 39 30 928 A1 (SANDOZ AG [DE]) 22 March 1990 (1990-03-22) cited in the application examples 1-7 claims 1-15	1-15
	- / - -	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 June 2012		Date of mailing of the international search report 13/06/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/072463

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 2 257 359 A (SANDOZ LTD [CH]) 13 January 1993 (1993-01-13) cited in the application page 11, paragraph 2 page 13, paragraph 2 page 15, paragraph 4 page 16, column 2; example 2 claims 1-39 -----	1-15
Y	FLISIAK ROBERT ET AL: "The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti- hepatitis C effect in patients coinfectd with hepatitis C and human immunodeficiency virus", HEPATOLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 47, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 817-826, XP009143602, ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/HEP.22131 [retrieved on 2008-01-07] page 818, right-hand column, paragraph 2 -----	1-15
A	CAMPÀS C ET AL: "DEBIO-025", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 33, no. 12, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1012-1017, XP002581090, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2008.033.12.1303612 the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/072463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0001715	A1	13-01-2000	AT 312843 T 15-12-2005
		AU 759480 B2 17-04-2003	
		AU 4385699 A 24-01-2000	
		BR 9911724 A 20-03-2001	
		CA 2335903 A1 13-01-2000	
		CN 1308635 A 15-08-2001	
		DE 69928938 T2 17-08-2006	
		DK 1091975 T3 18-04-2006	
		EP 1091975 A1 18-04-2001	
		ES 2255275 T3 16-06-2006	
		JP 4350898 B2 21-10-2009	
		JP 2002519434 A 02-07-2002	
		MX PA00013019 A 14-07-2003	
		PT 1091975 E 31-05-2006	
		US RE40987 E1 17-11-2009	
		US 6927208 B1 09-08-2005	
		WO 0001715 A1 13-01-2000	
WO 2006038088	A1	13-04-2006	AT 490778 T 15-12-2010
		AU 2005290984 A1 13-04-2006	
		BR PI0515494 A 29-07-2008	
		CA 2580448 A1 13-04-2006	
		CN 101056648 A 17-10-2007	
		DK 1793844 T3 21-03-2011	
		EA 200700725 A1 26-10-2007	
		EP 1793844 A1 13-06-2007	
		ES 2357587 T3 27-04-2011	
		HR 20110169 T1 30-04-2011	
		JP 4892486 B2 07-03-2012	
		JP 2008514690 A 08-05-2008	
		KR 20070073761 A 10-07-2007	
		MA 28950 B1 01-10-2007	
		NZ 554412 A 28-01-2011	
		PT 1793844 E 10-03-2011	
		RS 51614 B 31-08-2011	
		SG 139750 A1 29-02-2008	
		SI 1793844 T1 31-05-2011	
		US RE43371 E1 08-05-2012	
		US 2006252675 A1 09-11-2006	
		US 2009081164 A1 26-03-2009	
		WO 2006038088 A1 13-04-2006	
		ZA 200702610 A 27-08-2008	
DE 3930928	A1	22-03-1990	AT 403435 B 25-02-1998
		AU 627220 B2 20-08-1992	
		AU 4140089 A 22-03-1990	
		BE 1003105 A5 26-11-1991	
		BG 60525 B2 28-07-1995	
		CA 1332150 C 27-09-1994	
		CH 679118 A5 31-12-1991	
		DE 3930928 A1 22-03-1990	
		DK 171433 B1 28-10-1996	
		ES 2020738 A6 16-09-1991	
		FI 894342 A 17-03-1990	
		FR 2636534 A1 23-03-1990	
		GB 2222770 A 21-03-1990	
		GR 89100583 A 31-10-1990	
		HK 86593 A 27-08-1993	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/072463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		HU 211685 A9	28-12-1995	
		ID 17863 A	29-01-1998	
		IE 60764 B1	10-08-1994	
		IL 91642 A	12-04-1994	
		IT 1232243 B	28-01-1992	
		JP 1996397 C	08-12-1995	
		JP 2121929 A	09-05-1990	
		JP 7025690 B	22-03-1995	
		KR 20070108289 A	09-11-2007	
		LU 87586 A1	07-05-1991	
		LV 5749 A4	20-12-1996	
		NL 8902315 A	17-04-1990	
		NO 893678 A	19-03-1990	
		NZ 230660 A	25-06-1992	
		PH 31059 A	05-02-1998	
		PT 91731 A	30-03-1990	
		SE 514303 C2	05-02-2001	
		SE 8903042 A	11-05-1990	
		SG 50793 G	25-06-1993	

GB 2257359	A	13-01-1993	AT 403436 B	25-02-1998
			AU 659460 B2	18-05-1995
			CA 2072509 A1	28-12-1992
			CA 2175842 A1	28-12-1992
			CH 684163 A5	29-07-1994
			CH 685764 A5	29-09-1995
			CY 1906 A	24-06-1992
			CZ 9201977 A3	13-01-1993
			DE 4219526 A1	18-03-1993
			DK 0539319 T3	22-05-2000
			EP 0539319 A2	28-04-1993
			EP 0953630 A1	03-11-1999
			ES 2142818 T3	01-05-2000
			ES 2227921 T3	01-04-2005
			FI 922958 A	28-12-1992
			FR 2678169 A1	31-12-1992
			FR 2685706 A1	02-07-1993
			GB 2257359 A	13-01-1993
			GR 3032366 T3	27-04-2000
			HK 57196 A	12-04-1996
			HK 157696 A	30-08-1996
			HU 216792 B	30-08-1999
			IE 922082 A1	30-12-1992
			IL 102310 A	18-03-1997
			IL 118546 A	24-09-1998
			IT 1254401 B	14-09-1995
			JP 2653958 B2	17-09-1997
			JP 3420897 B2	30-06-2003
			JP 5186365 A	27-07-1993
			JP 9118894 A	06-05-1997
			LU 88138 A1	01-03-1994
			NO 922506 A	28-12-1992
			NO 964382 A	28-12-1992
			NZ 243309 A	24-02-1995
			PH 30337 A	02-04-1997
			PT 539319 E	31-05-2000
			PT 953630 E	30-11-2004
			RO 111021 B1	28-06-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/072463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RO 111110 B1	28-06-1996
		RU 2143919 C1	10-01-2000
		SK 197792 A3	09-03-1994
		ZA 9204719 A	27-12-1993

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9(completely); 11-15(partially)

A pharmaceutical composition for oral administration comprising alisporivir in an amount of about 15% to about 20% by weight of the composition, and water in an amount of about 2% to about 15% by weight of the composition.

2. claims: 10(completely); 11-15(partially)

A pharmaceutical composition for oral administration comprising:1) alisporivir in an amount of about 5% to about 15 % by weight of the composition;2) a lipophilic component selected from the group consisting of medium chain triglycerides, corn oil mono-di-triglycerides, sorbitan monooleate, linoleoyl macrogolglycerides and oleic acid;3) a surfactant selected from the group consisting of Macrogolglycerol hydroxystearate, Caprylocaproyl Macrogol-8 glycerides, Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate and Glyceryl caprylate;4) a hydrophilic component selected from the group consisting of ethanol, polyethyleneglycol, triethylcitrate, diethylene glycol monoethyl ether and propylene glycol.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

-Solicitud Divisional A-

1. Una composición farmacéutica para su administración oral, la cual comprende:
 - 1) alisporivir en una cantidad del 5% al 15% en peso de la composición;
 - 2) un componente lipofílico seleccionado a partir del grupo que consiste en triglicéridos de cadena mediana, mono-, di-, tri-glicéridos de aceite de maíz, mono-oleato de sorbitán, glicéridos de linoleoílo Macrogol, y ácido oleico;
 - 3) un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxiestearato de glicerol Macrogol, glicéridos de caprilcaproílo Macrogol-8, succinato de polietilenglicol Vitamina E, y caprilato de glicerilo;
 - 4) un componente hidrofílico seleccionado a partir del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, citrato de trietilo, mono-etil-éter de dietilenglicol, y propilenglicol.
