



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 835**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **97946111 .8**
86 Fecha de presentación : **05.12.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0943327**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.1999**

54 Título: **Composición farmacéutica.**

30 Prioridad: **06.12.1996 JP 8-326618**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

72 Inventor/es: **Hata, Takehisa;**
Tokunaga, Yuji;
Shimojo, Fumio;
Kimura, Sumihisa;
Hirose, Takeo y
Ueda, Satoshi

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 286 835 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

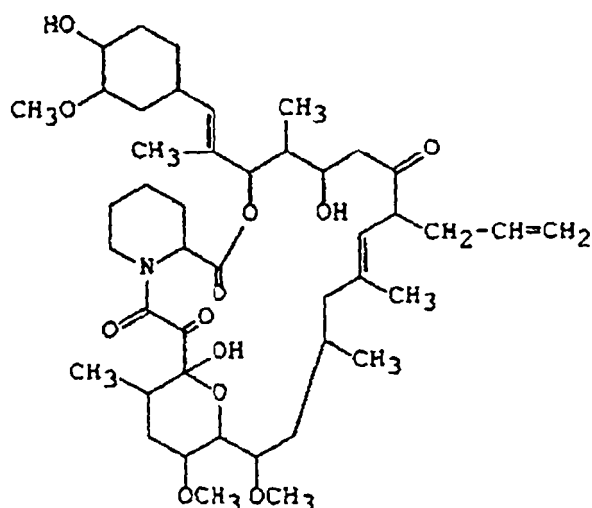
Composición farmacéutica.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, tensioactivo o tensioactivos y soporte o soportes sólidos, que tiene propiedades de disolución muy satisfactorias, capacidad de absorción oral, etcétera. La composición farmacéutica de la presente invención se puede utilizar en el campo del cuidado médico.

Técnica de antecedentes

Para proporcionar una preparación farmacéutica de una sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, en particular una composición farmacéutica para la administración oral, es práctica común determinar que un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y la sustancia medicinalmente activa formen una dispersión sólida y, típicamente, una dispersión sólida de este tipo ha sido propuesta para el FK506 (o FR-900506) mencionado más abajo, que es bien conocido tiene una potente actividad inmunosupresora, pero que es insoluble en agua (documento japonés Tokkyo Kokai Koho S62-277321).



Nombre genérico: tacrolimo

Nombre químico: 17-alil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-eno-2,3,10,16-tetraona

Sin embargo, se reconoce generalmente que la absorción de una dispersión sólida de este tipo después de la administración oral tiene una tendencia a una cierta variación. Los autores de esta invención realizaron una intensa investigación y han logrado desarrollar una composición farmacéutica que, incluso en los casos en los que el ingrediente activo es una sustancia que es insoluble en agua (es decir una sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa), asegura características muy satisfactorias, tales como una propiedad de disolución favorable, elevada absorción y/o menor variación en dicha absorción.

Descripción de la invención

Esta invención está esencialmente dirigida a una composición farmacéutica en dispersión sólida que comprende un compuesto tricíclico de 17-alil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-eno-2,3,10,16-tetraona o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que comprende polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, ésteres de ácidos grasos y sacarosa, mono- o di-ésteres de ácidos grasos y propilenglicol y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitan, o sus combinaciones;

un soporte sólido farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que comprende polímeros solubles en agua, sacáridos y ácido silícico ligeramente anhidro, o sus combinaciones;

en que la relación en peso de compuesto tricíclico, tensioactivo y los soportes sólidos es 1:0,1-100:1-300.

ES 2 286 835 T3

5 Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son conocidos como inmunosupresores (documento japonés Tokkyo Kokai Koho S61-148181, documento EP 03239042), y FK506, en particular, ya ha sido utilizado en la terapia y profilaxis de reacciones de rechazo mediante trasplante de órganos tales como corazón, hígado, riñones, médula ósea, piel, córnea, pulmones, páncreas, intestino delgado, músculos, nervios, extremidades, etc. y de diversas enfermedades autoinmunes.

El compuesto antes mencionado y su sal farmacéuticamente aceptable se puede proporcionar por los mismos métodos que los descritos en las dos memorias de patente arriba mencionadas.

10 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto incluye una sal convencional no tóxica y farmacéuticamente aceptable, tal como la sal con bases inorgánicas u orgánicas, específicamente un sal de metal alcalino, tal como sal de sodio y sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como sal de calcio y sal de magnesio, una sal de amonio y una sal de amina, tal como sal de trietilamina y sal de N-bencil-N-metilamina.

15 Con respecto al compuesto, ha de entenderse que puede haber confórmeros y uno o más estereoisómeros, tales como isómeros ópticos y geométricos debido al o a los átomos de carbono asimétricos y al o a los dobles enlaces, y tales confórmeros e isómeros están también incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 El compuesto y su sal pueden estar en forma de un solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente invención. El solvato incluye preferiblemente un hidrato y un etanolato.

Se describe ahora el tensioactivo que se ha de utilizar de acuerdo con esta invención.

25 De acuerdo con la presente invención, los tensioactivos se pueden utilizar cada uno solo o en combinación.

Los tensioactivos a utilizar son polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, ésteres de ácidos grasos y sacarosa, mono- o di-ésteres de ácidos grasos y propilenglicol y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitan, y el más preferible es la combinación de polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado y mono- o di-ésteres de ácidos grasos y propilenglicol.

30 La expresión "dispersión sólida" utilizada en la presente invención es la bien conocida, y es la sólida en la que una sustancia medicinalmente activa se dispersa como una forma amorfa en un soporte inerte o matriz de la misma según se explica, por ejemplo, en J. Pharm. Sci. 60(9) p1281 - (1971).

35 Los soportes sólidos para uso en la presente invención son los solubles en agua, tales como polímeros solubles en agua (por ejemplo, polímeros de celulosa, polivinilpirrolidona, etcétera); sacáridos; ácido silícico ligeramente anhidro, cada uno de ellos solo o en combinación. Y el más preferible es hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, lactosa, ácido silícico ligeramente anhidro, o su combinación.

40 Opcionalmente, además de los compuestos anteriores, se pueden incorporar excipientes convencionales (por ejemplo almidón, etc.), desintegrantes (por ejemplo croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, crospovidona, etc.), agentes colorantes, edulcorantes, saboreantes, diluyentes, antioxidantes (por ejemplo vitamina E, etc.) y lubricantes (por ejemplo, silicato de aluminio sintético, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.).

45 Mientras tanto, se describe ahora la tecnología para fabricar la composición farmacéutica de la invención.

50 La sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, y el tensioactivo se disuelven a fondo en uno o más disolventes orgánicos (por ejemplo etanol) y a ello se añade una cantidad adecuada del soporte sólido. Después se amasa bien la mezcla. Después de separar de ello el disolvente orgánico, el residuo resultante se seca y se pulveriza para proporcionar una composición farmacéutica sólida de la invención. En el proceso de amasado, al que se ha aludido antes, uno o más excipientes y uno o más desintegrantes, tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC-21), se pueden añadir adicionalmente en caso necesario.

55 Mientras que la dosificación eficaz de dicha sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, depende del tipo de dicha sustancia, de la edad del paciente, del tipo de enfermedad, gravedad de la enfermedad y otros factores, una dosis diaria de la sustancia activa es de aproximadamente 0,01~ 1000 mg, preferiblemente 0,05~500 mg y, más preferiblemente, 0,1~100 mg para fines terapéuticos. La dosis unitaria media puede ser, generalmente, de aproximadamente 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg ó 500 mg.

60 Las proporciones de los componentes respectivos de la composición farmacéutica de la presente invención se seleccionan preferiblemente de acuerdo con su especie, pero como ejemplos preferidos se pueden mencionar las fórmulas siguientes.

65 La proporción recomendada de dicha sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, con relación a la composición total es 0,01~ 20%, y preferiblemente 0,1~ 10%.

ES 2 286 835 T3

La relación en peso de la sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, el tensioactivo y el soporte sólido es 1 : 0,1~100 : 1~300, y más preferiblemente una es 1 : 1~50 : 5~150. La más preferible es 1 : 4~40 : 10~100.

Además, es más preferible añadir desintegrantes como uno o más componentes. En ese caso, la relación de dichos desintegrantes entre el peso total es 1-60%, y la más preferible es 2-30%.

Los siguientes Ejemplos pretenden describir la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

10 (Composición A, no de acuerdo con la invención)

Utilizando polvos a granel de N-bencil-N-[3-(4-clorofenil)-5-metilbenzofuran-2-ilmetil]-N'-(2,4,6-trifluorofenil) urea (a la que se alude aquí en lo que sigue brevemente como compuesto M), según se preparan de la misma manera que en el Ejemplo 6 (2) del documento japonés Tokkyo Kokai Koho H5-140102, se proporcionó la siguiente composición.

20	Compuesto M a granel	10 mg
	Monocaprilato de propilenglicol (Sefsol-218™)	60 mg
	Éster de ácido graso y sacarosa (DK-SS™)	100 mg
25	Hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5RW™)	330 mg
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC-21™)	500 mg
30	<hr/>	
	Total	1000 mg

35 Polvos de compuesto M a granel (100 mg), monocaprilato de propilenglicol (0,6 g) y éster de ácido graso de sacarosa (1 g) se añadieron a etanol (25 ml) y se disolvieron a fondo. A esta solución se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (3,3 g) y luego se dejó que se hinchara suficientemente. Después de ello, se amasó y se añadió hidroxipropilcelulosa poco sustituida (5 g) y se amasó adicionalmente. La mezcla resultante se transfirió a una bandeja de acero inoxidable y se secó en vacío durante 24 horas y luego se pulverizó en un mortero. El polvo pulverizado se tamizó a través de un tamiz de malla 32 y se secó en vacío de nuevo durante 24 horas para proporcionar la Composición A.

40 Las siguientes composiciones de los Ejemplos 2 y 3 se prepararon respectivamente utilizando el mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 1.

45 Ejemplo 2

50 (1)

	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
55	Polivinilpirrolidona	95 mg
60	<hr/>	
	Total	100 mg

65

ES 2 286 835 T3

(2)

FK506	1 mg
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	95 mg

Total 100 mg

(3)

FK506	1 mg
Monooleato de polioxietilen 20-sorbitan (Tween 80)	10 mg
Lactosa	89 mg

Total 100 mg

(4)

FK506	1 mg
Monooleato de polioxietilen 20-sorbitan (Tween 80)	10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	89 mg

Total 100 mg

(5)

FK506	1 mg
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
Lactosa	85 mg

Total 100 mg

ES 2 286 835 T3

Ejemplo 3

5 (1)

FK506	1 mg
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
10 Polivinilpirrolidona	50 mg
Lactosa	45 mg

15

Total 100 mg

20 (2)

FK506	1 mg
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
25 Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
Lactosa	45 mg

30

Total 100 mg

35 (3)

FK506	1 mg
40 Monooleato de polioxietileno 20-sorbitan (Tween 80)	10 mg
Polivinilpirrolidona	50 mg
45 Lactosa	39 mg

50

Total 100 mg

ES 2 286 835 T3

(4)

	FK506	1 mg
5	Monooleato de polioxietilen 20-sorbitan (Tween 80)	10 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
10	Lactosa	39 mg
<hr/>		
15	Total	100 mg

(5)

	FK506	1 mg
25	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
	Polivinilpirrolidona	50 mg
30	Lactosa	35 mg
<hr/>		
35	Total	100 mg

(6)

	FK506	1 mg
45	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	6 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
	Polivinilpirrolidona	50 mg
50	Lactosa	33 mg
<hr/>		
55	Total	100 mg

ES 2 286 835 T3

(7)

5	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Monolaurato de propilenglicol	10 mg
10	Polivinilpirrolidona	50 mg
	Lactosa	35 mg
15	<hr/>	
	Total	100 mg

(8)

25	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Dicaprilato de propilenglicol	10 mg
30	Polivinilpirrolidona	50 mg
	Lactosa	35 mg
35	<hr/>	
	Total	100 mg

(9)

45	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
50	Monocaprilato de propilenglicol	5 mg
	Dicaprilato de propilenglicol	5 mg
55	Polivinilpirrolidona	50 mg
	Lactosa	35 mg
60	<hr/>	
	Total	100 mg

65

ES 2 286 835 T3

(10)

5	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	8 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
10	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
	Lactosa	31 mg
<hr/>		
15		
	Total	100 mg

(11)

25	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
30	Monocaprato de propilenglicol	10 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
	Lactosa	35 mg
35	<hr/>	
40	Total	100 mg

(12)

45	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
50	Monolaurato de propilenglicol	10 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
55	Lactosa	35 mg
60	<hr/>	
	Total	100 mg

65

ES 2 286 835 T3

(13)

5	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Dicaprilato de propilenglicol	10 mg
10	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
	Lactosa	35 mg
15	<hr/>	
	Total	100 mg

(14)

25	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	5 mg
30	Dicaprilato de propilenglicol	5 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
35	Lactosa	35 mg
40	<hr/>	
	Total	100 mg

(15)

45	FK506	1 mg
50	Lecitina de soja purificada	10 mg
	Polivinilpirrolidona	50 mg
55	Lactosa	39 mg
60	<hr/>	
	Total	100 mg

65

ES 2 286 835 T3

(16)

5	FK506	1 mg
	Lecitina de soja purificada	10 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
10	Lactosa	39 mg
<hr/>		
15	Total	100 mg

(17)

20	FK506	1 mg
25	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
	Polivinilpirrolidona	50 mg
30	Lactosa	20 mg
	Croscarmelosa sódica	15 mg
35	<hr/>	
	Total	100 mg

(18)

45	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
50	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	50 mg
	Lactosa	20 mg
55	Croscarmelosa sódica	15 mg
60	<hr/>	
	Total	100 mg

65

ES 2 286 835 T3

(19)

5	FK506	1 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	5 mg
	Éster de ácido graso de sacarosa	2 mg
10	Hidroxipropilmetilcelulosa	60 mg
	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida	32,8 mg
15	<hr/>	
	Total	100 mg

(20)

25	FK506	2 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
30	Polivinilpirrolidona	20 mg
	Ácido silícico anhidro ligero	10 mg
35	Crospovidona	5 mg
	Almidón de maíz	c.s.
40	<hr/>	
	Total	100 mg

(21)

45	FK506	1 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
50	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
	Polivinilpirrolidona	20 mg
55	Crospovidona	5 mg
	Estearato de calcio	0,24 mg
60	Almidón de maíz	c.s.
65	<hr/>	
	Total	100 mg

(22)

5	FK506	3 mg
	Aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno	4 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	10 mg
10	Polivinilpirrolidona	30 mg
	Crospovidona	5 mg
	Almidón de maíz	c.s
15	α -tocoferol	0,3 mg
<hr/>		
20	Total	120 mg

Ejemplo 4

25 *Ensayo de disolución*

Se llevó a cabo un ensayo de disolución de conformidad con el Método 2 (Método de paleta) de la Farmacopea Japonesa (JP). Como solución de ensayo se utilizaron 900 ml de agua. La velocidad de las paletas se estableció en 50 rpm. La Composición A preparada en el Ejemplo 1 se añadió a la solución de ensayo, y al cabo de 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos se tomaron como muestras 0,3 ml de partes alícuotas de la solución de ensayo. Cada muestra se centrifugó a 1000 rpm durante 3 minutos y 0,1 ml del sobrenadante se recogieron en un tubo de plástico que contenía 0,4 ml de metanol. Después de la mezclado, la mezcla se filtró a través de un filtro de 0,5 μ m y se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Utilizando la Composición A del Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención) se repitió el proceso anterior durante un total de 3 veces (n = 3).

Los resultados se presentan en la Figura 1.

Como composición control, se utilizó una dispersión sólida (compuesta por polvos a granel de compuesto M (10 mg) que se prepararon de la misma manera que el Ejemplo 4 del documento japonés Tokkyo Kokai Koho S62-277321, hidroxipropilmetilcelulosa (40 mg) e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (50 mg).

Resulta claro a partir de los trazos en la figura 1 que la composición del Ejemplo 1 tiene una propiedad de disolución muy satisfactoria.

45 Ejemplo 5

*Evaluación de la capacidad de absorción oral*50 (1) *Método de ensayo*

Las siguientes composición de ensayo y composición de control se administraron respectivamente por vía oral a perros beagle machos (3~6 por grupo). Los pesos corporales de los perros eran de aproximadamente 12 kg, y a los animales se les privó de alimentos durante 24 horas antes de la dosificación (dosis como FK506 = 1 mg/perro). Sin embargo, a lo largo del experimento estaba disponible agua potable. La dosificación de la composición se llevó a cabo alrededor de las 9:30 de la mañana y al mismo tiempo se dieron 40 ml de agua. A intervalos predeterminados después de la dosificación, se tomó 1 ml de sangre de la vena del antebrazo utilizando una jeringa esterilizada en un tubo de plástico que contiene heparina y se almacenó a aproximadamente -80°C hasta la determinación de la concentración de fármaco. La concentración de la sangre entera de la sustancia activa se determinó mediante el inmunoensayo enzimático (EIA) específico para FK506 que era bien conocido por el documento japonés Tokkyo Kokai Koho H1-92659. La concentración máxima de la sangre (C_{max}) era el valor máximo de concentraciones de la sangre entera a respectivos momentos de determinación y el área bajo la curva (AUC - siglas en inglés) de concentración de la sangre - tiempo se calculó por el método trapezoide.

Además, como un indicador de la variación en la capacidad de absorción oral, también se calculó el valor CV (desviación estandar/media). Los resultados se presentan en la Tabla 1.

ES 2 286 835 T3

(2) Composiciones de ensayo

- Composición de acuerdo con el Ejemplo 3 (19)
- Composición control

Una composición (cápsula de 1 mg) de acuerdo con la siguiente fórmula se preparó de la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2 del documento WO 91/19495 (añadiendo (e) y (f) a una dispersión sólida de (a) ~ (d) y encapsulando la mezcla)

(a) FK505	1 mg
(b) Hidroxipropilmetilcelulosa	1 mg
(c) Lactosa	2 mg
(d) Croscarmelosa sódica	1 mg
(e) Lactosa	59,35 mg
(f) Estearato de magnesio	0,65 mg

TABLA 1

Composición	C _{max}		AUC _{0-8 h} (ng.h/ml)	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)
Ejemplo 3 (19)	5,1	30	14,9	20
Control	<3,0	>50	<5,0	>50

Resulta claro de la Tabla 1 que la composición farmacéutica de la presente invención tiene una excelente capacidad de absorción oral con una elevada absorción y menos variación en dicha absorción.

Efecto de la invención

La composición farmacéutica de la presente invención es una dispersión sólida con diversas características favorables, tales como buena estabilidad, buena capacidad de tratamiento, alta propiedad de disolución y/o una excelente capacidad de absorción oral con una elevada absorción y menos variación en dicha absorción. La presente invención ha permitido la provisión de formas de dosificación oral para compuestos, para los cuales se ha de abandonar todo intento en el pasado de desarrollar productos orales debido a su escasa solubilidad en agua o deficiente capacidad de absorción después de la administración oral o cuya utilidad potencial como medicinas no ha sido suficientemente desarrollado hasta este momento.

La composición de la invención se puede administrar por diversas vías, por ejemplo externamente, por vía parenteral o por administración a los ojos o los orificios nasales. Para una administración por vía oral, la composición se ingiere directamente en forma de cápsulas, comprimidos, gránulos, gránulos finos o alguna otra forma de dosificación, o se dispersa de antemano en agua, un zumo, etc. y se ingiere en una forma líquida. Para la aplicación externa, la composición se puede dispersar en agua o medio similar y se puede aplicar en forma de una loción. Para uso como inyección, la composición se dispersa en agua, solución salina o similares y se administra. Para uso como gotas nasales, la composición se dispersa en agua de antemano y se administra en los orificios nasales. Para uso como una solución oftálmica, la composición se dispersa en agua, una solución tampón isotónica o similares y se instila en los ojos.

Además, mediante la selección sensata de especies de componentes respectivos, particularmente soportes sólidos, la tasa de disolución y/o la tasa de liberación se pueden controlar para proporcionar composiciones de liberación retardada.

Cuando dicho compuesto tricíclico se utiliza como la sustancia insoluble en agua, medicinalmente activa, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para el tratamiento y la prevención de las siguientes enfermedades y estados debido a las actividades farmacológicas que posee dicho compuesto tricíclico.

Reacciones de rechazo por trasplante de órganos o tejidos tales como corazón, riñones, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmones, páncreas, intestino delgado, miembros, músculos, nervios, disco intervertebral, tráquea, mioblasto, cartílago, etc.;

ES 2 286 835 T3

reacciones de injerto frente a hospedante tras trasplante de la médula ósea;

enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, etc.;

5 e infecciones provocadas por microorganismos patógenos (por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*, *Trichophyton asteroides*, etc.).

Además, preparaciones farmacéuticas de dicho compuesto tricíclico son útiles para la terapia y profilaxis de las
10 siguientes enfermedades.

Enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas por inmunología (por ejemplo psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, líquen plano, pénfigo, bolo penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema, eosinofilia dermal, lupus eritematoso, acné y alopecia areata);
15

enfermedades autoinmunes de los ojos (por ejemplo queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial de la córnea, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis sicca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, etc.);
20

enfermedades de las vías respiratorias obstructivas reversibles [asma (por ejemplo asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca y asma por polvo), en particular asma crónica o asma inveterada (por ejemplo asma tardía e hiper-capacidad de respuesta de las vías respiratorias) bronquitis, etc.];

25 inflamaciones de la mucosa o vascular (por ejemplo úlcera gástrica, lesión vascular isquémica o trombótica, enfermedades isquémicas del intestino, enteritis, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades mediadas por leucotrienos B4);

inflamaciones/alergias intestinales (por ejemplo enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófilas, mastocitosis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa);
30

enfermedades alérgicas relacionadas con los alimentos con manifestación sintomática alejada del tracto gastrointestinal (por ejemplo migraña, rinitis y eczema);

35 enfermedades renales (por ejemplo nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico urémico y nefropatía diabética);

enfermedades nerviosas (por ejemplo miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, neuritis múltiple, neuritis solitaria, infarto cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y radiculopatía);
40

enfermedad cerebral isquémica (por ejemplo lesión de la cabeza, hemorragia en el cerebro (por ejemplo hemorragia subaracnoide, hemorragia intracerebral), trombosis cerebral, embolia cerebral, paro cardíaco, apoplejía, ataque isquémico transitorio (AIT), encefalopatía hipertensiva);
45

enfermedades endocrinas (por ejemplo hipertiroidismo y enfermedad de Basedow);

enfermedades hemáticas (por ejemplo aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica y aneritropiasia);
50

enfermedades de los huesos (por ejemplo osteoporosis);

enfermedades respiratorias (por ejemplo sarcoidosis, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática);

55 enfermedades de la piel (por ejemplo dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, fotosensibilidad y linfoma de células T cutánea);

enfermedades circulatorias (por ejemplo arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa y miocardiopatía);
60

enfermedades de colágeno (por ejemplo escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren);

adiposis;

65 fascitis eosinófila;

enfermedades periodontales (por ejemplo daños a las encías, periodontio, hueso alveolar o sustancia ósea dental);

síndrome nefrótico (por ejemplo glomerulonefritis);

alopecia androgénica, alopecia senil;

5 distrofia muscular;

pioderma y síndrome de Sezary;

enfermedades asociadas a una anomalía de los cromosomas (por ejemplo síndrome de Down);

10 enfermedad de Addison;

enfermedades mediadas por oxígeno activo [por ejemplo lesión de órganos (por ejemplo trastornos de la circulación isquémica de órganos (por ejemplo corazón, hígado, riñones, tracto digestivo, etc.) asociados con conservación, trasplante o enfermedades isquémicas (por ejemplo trombosis, infarto de corazón, etc.);

15 enfermedades intestinales (por ejemplo choque por endotoxina, colitis pseudomembranosa y colitis inducida por fármacos o la radiación):

20 enfermedades renales (por ejemplo insuficiencia renal isquémica aguda, fallo renal crónico):

enfermedades pulmonares (por ejemplo toxicosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos (por ejemplo paracort, bleomicina, etc.), cáncer de pulmón y enfisema pulmonar):

25 enfermedades oculares (por ejemplo cataratas, enfermedad de almacenamiento de hierro (siderosis bulbi), retinitis, pigmentosa, placas seniles, cicatrices vítreas, quemadura por álcalis de la córnea):

dermatitis (por ejemplo eritema multiforme, dermatitis inmunoglobulina A lineal o dermatitis bullosa, dermatitis cementosa):

30 y otras enfermedades (por ejemplo gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis y enfermedades causadas por contaminación medioambiental (por ejemplo contaminación del aire), envejecimiento, carcinógeno, metástasis de carcinoma e hipobaropatía)];

enfermedades causadas por liberación de histamina o liberación de leucotrieno C4;

35 restenosis de arteria coronaria después de angioplastia y prevención de adherencias post-quirúrgicas;

40 enfermedades autoinmunes y estados inflamatorios (por ejemplo edema primario de la mucosa, gastritis atrófica autoinmune, menopausia prematura, esterilidad masculina, diabetes mellitus juvenil, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmítis simpática, uveítis inducida por lentes, leucopenia idiopática, hepatitis crónica activa, cirrosis idiopática, lupus eritematoso discoidal, orquítis autoinmune, artritis (por ejemplo artritis deforme) o policondritis);

infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA;

45 conjuntivitis alérgica;

cicatriz hipertrófica y queloides debido a trauma, quemaduras o cirugía.

50 Además, el compuesto tricíclico tiene una actividad regeneradora del hígado y/o actividades de hipertrofia estimulante e hiperplasia de hepatocitos.

Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para la terapia y profilaxis de enfermedades hepáticas [por ejemplo enfermedades inmunogénicas (por ejemplo enfermedades hepáticas crónicas autoinmunes tales como enfermedades hepáticas autoinmunes, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante), resección hepática parcial, necrosis hepática aguda (por ejemplo necrosis provocada por toxinas, hepatitis viral, choque o anoxia), hepatitis B, hepatitis no A - no B, hepatocirrosis y fallo hepático (por ejemplo hepatitis fulminante, hepatitis de brote tardío y fallo hepático "agudo y crónico" (fallo hepático agudo en enfermedades hepáticas crónicas)].

60 Y, además, la presente composición es útil para prevenir o tratar diversas enfermedades debido a su útil actividad farmacológica tal como una actividad aumentadora del efecto quimioterapéutico, actividad de infección por citomegalovirus, actividad antiinflamatoria, actividad inhibidora contra peptidil-prolil-isomerasa o rotamasa, actividad antimalaria, actividad antitumoral, etcétera.

Breve descripción del dibujo

65 La Figura 1 es un diagrama que muestra los resultados de un ensayo de disolución por el método de paleta.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica en dispersión sólida que comprende un compuesto tricíclico de 17-alil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-eno-2,3,10,16-tetraona o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

10 un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que comprende polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, ésteres de ácidos grasos y sacarosa, mono- o di-ésteres de ácidos grasos y propilenglicol y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitan, o sus combinaciones; y

un soporte sólido farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que comprende polímeros solubles en agua, sacáridos y ácido silícico ligeramente anhidro, o sus combinaciones;

15 en que la relación en peso de compuesto tricíclico, tensioactivo y los soportes sólidos es 1:0,1-100:1-300.

2. La composición farmacéutica en dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es una combinación de polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado y mono- o di-ésteres de ácidos grasos y propilenglicol.

20 3. La composición farmacéutica en dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que el soporte sólido se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, lactosa, ácido silícico ligeramente anhidro, o una combinación de estos ingredientes.

25 4. La composición farmacéutica en dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que la relación en peso del compuesto tricíclico, el tensioactivo y los soportes sólidos es 1:4-40:10-100.

30 5. La composición farmacéutica en dispersión sólida de la reivindicación 1, que comprende, además, un desintegrante.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

