

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 705**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	A23K 20/158	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)	A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01)	A23K 20/147	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)	A23K 20/179	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)	A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/01	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)		
A61K 31/575	(2006.01)		
A61K 31/685	(2006.01)		
A61K 31/7032	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2014 PCT/IB2014/066737**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087242**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2014 E 14870207 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3079721**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de carotenoides**

30 Prioridad:

11.12.2013 US 201361914879 P

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

10.10.2024

73 Titular/es:

**HEALTH-EVER BIOTECH CO. LTD. (100.0%)
23F-3, No. 95, Sec. 1, Xintai 5th Rd.Xizhi Dist.
New Taipei City 221, TW**

72 Inventor/es:

**KUO, FU FENG y
CHEN, BIN-HUEI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 981 705 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

Composiciones farmacéuticas de carotenoides

5 CAMPO DE LA TECNOLOGÍA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (a) una o más micelas; y (b) al menos un carotenoide.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los carotenoides son una clase de compuestos hidrocarbonados que pueden subdividirse químicamente en xantófilas (moléculas oxigenadas) y carotenos (hidrocarburos que carecen de oxígeno). Los carotenos, tal como la solanorubina y sus precursores hexahidrogenosolanorubina y octohidrogenosolanorubina, se encuentran comúnmente en los tomates, y pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. La solanorubina extraída del tomate es un líquido viscoso de color rojo oscuro e insoluble en agua.

20 El uso clínico de solanorubina está limitado por su inestabilidad y baja biodisponibilidad. La solanorubina es susceptible a la isomerización o degradación cuando se expone al calor, la luz, el oxígeno, el ácido o los iones metálicos. Estudios anteriores han mostrado que la biodisponibilidad de la solanorubina de fuentes naturales es alrededor de 1,85 %. (Faisal et al "Bioavailability of solanorubin in the rat: the role of lymphatic transport. J. Pharm. Pharmacol. 2010, Mar 62(3):323-31).

25 En vista de los beneficios para la salud conferidos por los carotenoides, y la baja biodisponibilidad e inestabilidad descritas anteriormente, existe la necesidad de proporcionar una composición que comprenda carotenoides con biodisponibilidad y estabilidad mejoradas.

30 La solicitud de patente US 2008/044475 enseña un procedimiento para obtener un estado físico microscópico de xantofilas u formas derivadas de oxicarotenoides que se incorporan fácilmente en el sistema digestivo como micelas, proporcionando una biodisponibilidad mejorada.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

35 La invención es como se define en las reivindicaciones. Las realizaciones que se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden quilomicrones no están abarcadas por el texto de las reivindicaciones.

40 En una realización, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un quilomicrón que comprende una mezcla de triglicérido, fosfolípido y fitosterol, en la que la relación de triglicérido:fosfolípido:fitosterol con respecto a la composición farmacéutica oscila de alrededor de 80:5:0,1 (p/p) a alrededor de 92:12:1 (p/p); y (b) un carotenoide.

45 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden (a) una micela que comprende una mezcla de tensioactivo y fosfolípido, en la que la relación de tensioactivo:fosfolípido oscila de alrededor de 5:0,01 (p/p) a alrededor de 20:0,5 (p/p) con respecto a la composición farmacéutica; y (b) un carotenoide.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición

50 Como se emplea anteriormente y a lo largo de la descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

55 Como se usan aquí, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

60 El término "sujeto" puede referirse a un vertebrado que tiene una enfermedad de la próstata, o a un vertebrado que se considera que necesita tratamiento para la enfermedad de la próstata. Los sujetos incluyen animales de sangre caliente, tales como mamíferos, tales como un primate, y más preferiblemente, un ser humano. Los primates no humanos también son sujetos. El término sujeto incluye animales domesticados, tales como gatos, perros, etc., ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, jerbo, cobaya, etc). Por tanto, se contemplan aquí usos veterinarios y formulaciones médicas.

Se entiende que todos los números aquí pueden estar modificados por "alrededor de".

65

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden (a) uno o más quilomicrones; y (b) uno o más carotenoides, en las que la biodisponibilidad del carotenoide encapsulado en el quilomicrón es mayor con respecto a la biodisponibilidad de dicho carotenoide no encapsulado en el quilomicrón. En una realización, la eficacia de encapsulación de la composición farmacéutica es mayor que 50, 60, 70, 80 %.

5 En una realización ejemplar, el quilomicrón comprende una mezcla de triglicérido, fosfolípido y fitosterol, en la que la relación de triglicérido:fosfolípido:fitosterol con respecto a la composición farmacéutica oscila de alrededor de 75:1:0,1 (p/p) a alrededor de 95:15:1,5 (p/p). En otra realización ejemplar, la relación de triglicérido:fosfolípido:fitosterol con respecto a la composición farmacéutica oscila de alrededor de 80:6:0,1 (p/p) a alrededor de 92:12:1 (p/p). Sin estar ligados a ninguna teoría particular, se cree que el porcentaje en peso de triglicérido:fosfolípido:fitosterol desempeña un papel importante en la formación del quilomicrón de carotenoide. Esto se debe a que los carotenoides altamente viscosos (tal como la solanorubina) no pueden o tienen dificultades para formar quilomicrones. La formación de quilomicrones mejora la biodisponibilidad y estabilidad del carotenoide encapsulado.

15 En una realización ejemplar, alrededor de 75 a alrededor de 95 % en peso de la composición es un triglicérido. En una realización ejemplar, el % en peso del triglicérido de la composición es igual o menor que alrededor de 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76 o 75, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 86,5 %, alrededor de 83,2 %, etc.). En otra realización ejemplar, el % en peso del triglicérido de la composición es igual o menor que alrededor de 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31 o 30, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 48,7 %, alrededor de 33,9 %, alrededor de 33-48 %, etc.).

25 En una realización ejemplar, alrededor de 1 a alrededor de 15 por ciento en peso de la composición es un fosfolípido. En otra realización ejemplar, alrededor de 6 a alrededor de 12 por ciento en peso de la composición es un fosfolípido. En aún otra realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido de la composición es igual o menor que alrededor de 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 7,1 %, alrededor de 8,3 %, alrededor de 8-10 %, etc.). En otra realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido de la composición es igual o menor que alrededor de 5, 4, 3 o 2, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 4,5 %, alrededor de 2,1 %, alrededor de 0,1-5 %, etc.).

35 En una realización, alrededor de 1 a alrededor de 3 por ciento en peso de la composición es un fitosterol. En una realización ejemplar, el % en peso del fitosterol de la composición es igual o menor que alrededor de 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2 o 1,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01 % (por ejemplo, alrededor de 1,71 %). En otra realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido con respecto a la composición es alrededor de 0,1 a alrededor de 1,5. En aún otra realización ejemplar, el % en peso del fitosterol de la composición es igual o menor que alrededor de 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01 % (por ejemplo, alrededor de 0,71 %).

40 En una realización, la composición farmacéutica comprende además alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 1 % en peso de beta-caroteno. En otra realización ejemplar, el % en peso del beta-caroteno de la composición es igual o menor que alrededor de 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01 % (por ejemplo, alrededor de 0,14 %).

45 El diámetro del quilomicrón en la composición farmacéutica puede ser mayor o igual a alrededor de 75 nm, tal como, por ejemplo, alrededor de 80 nm, alrededor de 85 nm, alrededor de 90 nm, alrededor de 95 nm, alrededor de 100 nm, alrededor de 105 nm, alrededor de 110 nm, alrededor de 115 nm, alrededor de 120 nm, y alrededor de 125 nm, alrededor de 130 nm, alrededor de 135 nm, y alrededor de 140 nm. El diámetro del quilomicrón en la composición farmacéutica puede ser menor o igual a alrededor de 450 nm, tal como, por ejemplo, alrededor de 445 nm, alrededor de 440 nm, y alrededor de 435 nm. En una realización, el diámetro del quilomicrón en la composición farmacéutica es alrededor de proximadamente 100 a alrededor de 150 nm. En otra realización, el diámetro del quilomicrón en la composición farmacéutica es alrededor de 125 nm a alrededor de 140 nm. En aún otra realización, el diámetro del quilomicrón en la composición farmacéutica es alrededor de 130 nm a alrededor de 135 nm. En aún otra realización, el diámetro del quilomicrón en la composición farmacéutica es alrededor de 125 nm a alrededor de 140 nm.

55 En una realización, los carotenoides que son adecuados para uso en la presente descripción son carotenos. Ejemplos no limitativos de carotenos incluyen alfa-caroteno, beta-caroteno, solanorubina y sus precursores hexahidrogenosolanorubina y octohidrogenosolanorubina. En otra realización, los carotenoides que nos son adecuados en la presente descripción son xantofilas. Ejemplos no limitativos de xantofilas incluyen beta-criptoxantina, luteína, y zeaxantina.

60 En una realización, el carotenoide se selecciona de uno o más de los siguientes: solanorubina; octohidrogenosolanorubina o hexahidrogenosolanorubina. En otra realización, el carotenoide está sustancialmente libre de xantofila. En otra realización, la xantofila está preferiblemente presente en la composición en una cantidad de

≤ 2 % en peso, más preferiblemente ≤ 1,5 % en peso, incluso más preferiblemente ≤ 1 % en peso, y lo más preferible ≤ 0,5 % en peso.

5 En una realización, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de proteína zeína. En otra realización, la proteína zeína está preferiblemente presente en la composición en una cantidad de ≤ 2 % en peso, más preferiblemente ≤ 1,5 % en peso, incluso más preferiblemente ≤ 1 % en peso, y lo más preferible ≤ 0,5 % en peso.

10 En una realización, la composición farmacéutica está sustancialmente libre de aminoácidos. En otra realización, la proteína zeína está preferiblemente presente en la composición en una cantidad de ≤ 2 % en peso, más preferiblemente ≤ 1,5 % en peso, incluso más preferiblemente ≤ 1 % en peso, y lo más preferible ≤ 0,5 % en peso.

15 La composición farmacéutica puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Preferiblemente, la composición farmacéutica se formula para administración oral. Otra vía de administración médicamente aceptable incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, transdérmica, rectal, o por inhalación, y similares. En una realización, la composición farmacéutica está constituida opcionalmente de alrededor de 1-10 ml de agua desionizada que contiene 0,1 g-1,5 g de fosfolípido (por ejemplo, lecitina). En otra realización, el volumen de agua para la constitución es igual o menor que alrededor de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ml, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 4-6 ml, alrededor de 5,4 ml). En aún otra realización, el peso del fosfolípido para alrededor de constitución es igual o menor que aproximadamente 1,4, 20 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 g, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01% (por ejemplo, alrededor de 0,45-0,75 g, alrededor de 6 g).

25 La dosificación de la composición farmacéutica o del carotenoide se puede determinar por el experto en la técnica según las realizaciones. Se contemplan formas de dosis unitarias o de dosis múltiples, ofreciendo cada una ventajas en determinados entornos clínicos. Según la presente descripción, la cantidad real de carotenoide o composición farmacéutica a administrar puede variar según la edad, el peso, la afección del sujeto a tratar y otras comorbilidades, y depende del criterio de los profesionales médicos. En una realización, alrededor de 1 a alrededor de 10 por ciento en peso de la composición es solanorubina, alrededor de 0,1 a alrededor de 1,5 por ciento en peso de la composición es octohidrogenosolanorubina, y alrededor de 0,1 a alrededor de 1,5 por ciento en peso de la composición es hexahidrogenosolanorubina. En otra realización, alrededor de 2 a alrededor de 6 % en peso de la composición es solanorubina, alrededor de 0,2 a alrededor de 0,6 % en peso de la composición es octohidrogenosolanorubina, y alrededor de 0,1 a alrededor de 0,5 % en peso de la composición es hexahidrogenosolanorubina. En una realización 30 ejemplar, el % en peso de solanorubina con respecto a la composición de quilomicrones es igual o menor que alrededor de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 4,3 %). En otra realización ejemplar, el % en peso de octohidrogenosolanorubina con respecto a la composición de quilomicrones es igual o menor que alrededor de 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01 % (por ejemplo, alrededor de 0,43 %). En aún otra realización ejemplar, el % en peso de hexahidrogenosolanorubina con respecto a la composición de quilomicrones es igual o menor que alrededor de 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01 % (por ejemplo, alrededor de 0,35 %).

45 En una realización, la C_{max} (concentración plasmática pico) de solanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 0,15 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, o de alrededor de 0,12 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 0,55 $\mu\text{g/ml}$. En una segunda realización, el t_{max} (tiempo para alcanzar la concentración plasmática pico) de solanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1,5 a alrededor de 265 minutos, o de alrededor de 1 a alrededor de 290 minutos. En una tercera realización, el $t_{1/2}$ (vida media) de solanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1800 minutos a alrededor de 2500 minutos, o de alrededor de 1600 minutos a alrededor de 2700 minutos.

50 En una realización, la C_{max} de octohidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 0,05 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 0,3 $\mu\text{g/ml}$, o de alrededor de 0,04 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 0,33 $\mu\text{g/ml}$. En una segunda realización, el t_{max} de octohidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1,8 minutos a alrededor de 132 minutos, o de alrededor de 1,5 a alrededor de 145 minutos. En una tercera realización, el $t_{1/2}$ de octohidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 885 minutos a 55 alrededor de 1900 minutos, o de alrededor de 800 minutos a alrededor de 2050 minutos.

60 En una realización, la C_{max} de hexahidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 0,31 $\mu\text{g/ml}$, o de alrededor de 0,07 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 0,34 $\mu\text{g/ml}$. En una tercera realización, el t_{max} de hexahidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1,8 minutos a alrededor de 265 minutos, o de alrededor de 1,5 minutos a alrededor de 288 minutos. En una tercera realización, el $t_{1/2}$ de hexahidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1250 minutos a alrededor de 1900 minutos, o de alrededor de 1110 minutos a alrededor de 2050 minutos.

65 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (a) una o más micelas; y (b) uno o más carotenoides, en las que las micelas están en una disolución acuosa. En una realización, los

carotenoides se encapsulan en la micela. En otra realización, la eficacia de encapsulación de la composición farmacéutica es mayor que 60, 70, u 80 %.

5 La micela comprende una mezcla de tensioactivo y fosfolípido. Sin estar ligados a ninguna teoría particular, se cree que el % en peso del tensioactivo, fosfolípido y aceite desempeña un papel importante en la formación de la micela de carotenoide. Esto se debe a que el carotenoide (tal como la solanorubina) es muy viscoso y es difícil formar micelas. La formación de micelas mejora la biodisponibilidad y estabilidad del carotenoide encapsulado. Además, la micela es soluble en agua, y puede administrarse por vía intravenosa.

10 Alrededor de 1 a 20 por ciento en peso de la composición es un tensioactivo. En una realización ejemplar, el % en peso del tensioactivo con respecto a la composición es igual o menor que alrededor de 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 o 6, 5, 4, 3, 2, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,1 % (por ejemplo, alrededor de 9,9 %, alrededor de 7,4 %, etc.). En otra realización ejemplar, el % en peso del tensioactivo con respecto a la composición es alrededor de 5 a alrededor de 15. En otra realización ejemplar, el % en peso del tensioactivo con respecto a la composición es alrededor de 10.

15 Alrededor de 0,01 a 2 por ciento en peso de la composición es un fosfolípido. En una realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido de la composición es igual o menor que alrededor de 1,95, 1,9, 1,85, 1,8, 1,75, 1,7, 1,65, 1,6, 1,5, 1,45, 1,4, 1,35, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,01 % (por ejemplo, alrededor de 0,06 %). En otra realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido con respecto a la composición es alrededor de 0,01 % hasta igual o menor que alrededor de 1 %. En aún otra realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido de la composición con respecto a la composición es alrededor de 0,01 % hasta igual o menor que alrededor de 0,5. En aún otra realización ejemplar, el % en peso del fosfolípido con respecto a la composición es alrededor de 0,01 % hasta igual o menor que alrededor de 0,1.

20 En una realización, la composición farmacéutica comprende además alrededor de 0,001 % en peso a alrededor de 1 % en peso de beta-caroteno. En otra realización, el % en peso de beta-caroteno con respecto a la composición es igual o menor que alrededor de 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,001 % (por ejemplo, alrededor de 0,001 a alrededor de 0,01 %).

25 El diámetro de la micela puede ser mayor o igual a alrededor de 1 nm, tal como, por ejemplo, alrededor de 1,5 nm, alrededor de 2 nm, alrededor de 2,5 nm, alrededor de 3 nm, y alrededor de 3,5 nm. El diámetro de la micela puede ser menor o igual a alrededor de 10 nm, tal como, por ejemplo, alrededor de 9,5 nm, alrededor de 9 nm, y alrededor de 8 nm. En una realización, el diámetro de las micelas es alrededor de 3,5 nm, alrededor de 5 nm, o alrededor de 7,5 nm.

30 La cantidad total del carotenoide en la micela se reduce en comparación con la cantidad total del carotenoide en el quilomión de la presente invención. En una realización ejemplar, alrededor de 0,001 a alrededor de 1 % en peso de la composición farmacéutica es una solanorubina. En una realización ejemplar, el % en peso de solanorubina con respecto a la composición es igual o menor que alrededor de 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,001 % (por ejemplo, 0,035%, alrededor de 0,022 %, etc.). En otra realización ejemplar, el % en peso de solanorubina con respecto a la composición es alrededor de 0,035.

35 En una realización ejemplar, alrededor de 0,001 a alrededor de 1 por ciento en peso de la composición es octohidrogenosolanorubina. En una realización ejemplar, el % en peso de octohidrogenosolanorubina con respecto a la composición es igual o menor que alrededor de 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,0001 % (por ejemplo, 0,0027 %, alrededor de 0,0053 %, etc.). En otra realización ejemplar, el % en peso de octohidrogenosolanorubina con respecto a la composición es alrededor de 0,0035.

40 En una realización ejemplar, alrededor de 0,001 a alrededor de 1 % en peso de la composición es una hexahidrogenosolanorubina. En una realización ejemplar, el % en peso de hexahidrogenosolanorubina de la composición es igual o menor que alrededor de 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,0001 % (por ejemplo, 0,0047 %, alrededor de 0,0483 %, etc.). En otra realización ejemplar, el % en peso de hexahidrogenosolanorubina de la composición es alrededor de 0,003.

45 La composición farmacéutica puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende una o más micelas se formula para administración intravenosa. Otra vía de administración médicamente aceptable incluye oral, subcutánea, intramuscular, transdérmica, rectal, o por inhalación, y similares.

50 Una composición farmacéutica se puede administrar en un tratamiento de dosis única o en tratamientos de dosis múltiples, según un cronograma, o durante un período de tiempo apropiado para la enfermedad que se está tratando, la condición del receptor y la vía de administración. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más

subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse además, por ejemplo, en varias administraciones discretas poco espaciadas.

5 La dosificación de la composición farmacéutica o del carotenoide se puede determinar por el experto en la técnica según las realizaciones. Se contemplan formas de dosis unitarias o de dosis múltiples, ofreciendo cada una ventajas en determinados entornos clínicos. Según la presente invención, la cantidad real de carotenoide o composición farmacéutica a administrar puede variar según la edad, el peso, la afección del sujeto a tratar y otras comorbilidades, y depende del criterio de los profesionales médicos.

10 La composición farmacéutica está opcionalmente esterilizada y/o liofilizada. La composición farmacéutica puede estar en forma de polvos liofilizados, y además diluida o reconstituida en una disolución acuosa, tal como agua esterilizada, disolución salina u otro fluido adecuado para inyección. En una realización, la composición farmacéutica proporcionada aquí comprende además al menos un crioprotector, tal como manitol, glicerol, dextrosa, sacarosa, y/o trehalosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos un portador o excipiente, diluyente, vehículo, medio para el ingrediente activo, o una combinación farmacéuticamente aceptable. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es tocoferol. El peso del portador o excipiente, por dosis de una composición farmacéutica, es alrededor de 0,001 mg a alrededor de 50 mg. En una realización, el peso de un portador aceptable, por dosis de una composición farmacéutica, es alrededor de 0,01 mg a alrededor de 30 mg. En otra realización, el peso de un portador aceptable, por dosis de una composición farmacéutica, es alrededor de 0,1 mg a alrededor de 10 mg. En aún otra realización, el % en peso del portador o excipiente con respecto a la composición farmacéutica es alrededor de 0,001 a alrededor de 5. En una realización ejemplar, el % en peso del portador o excipiente con respecto a la composición farmacéutica es igual o menor que alrededor de 5, 4, 3, 2, 1, o cualquier valor o intervalo de valores intermedios en incrementos de 0,001 % (por ejemplo, 1,430 %, 0,012 %, 0,001 %-0,5 %).

25 En una realización, la C_{max} de solanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 0,24 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 3,8 $\mu\text{g/ml}$, o de alrededor de 0,22 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 4,2 $\mu\text{g/ml}$. En una segunda realización, el t_{max} de solanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1,8 minutos a alrededor de 132 minutos, o de alrededor de 1,6 a alrededor de 145 minutos. En una tercera realización, el $t_{1/2}$ de solanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 520 minutos a alrededor de 1560 minutos, o de alrededor de 460 minutos a alrededor de 2080 minutos.

35 En una realización, la C_{max} de octohidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 0,05 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 1,76 $\mu\text{g/ml}$, o de alrededor de 0,04 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 1,95 $\mu\text{g/ml}$. En una segunda realización, el t_{max} de octohidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1,8 minutos a alrededor de 66 minutos, o de alrededor de 1,5 a alrededor de 75 minutos. En una tercera realización, el $t_{1/2}$ de octohidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 565 minutos a alrededor de 1620 minutos, o de alrededor de 500 minutos a alrededor de 1765 minutos.

40 En una realización, la C_{max} de hexahidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 0,11 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 3 $\mu\text{g/ml}$, o de alrededor de 0,10 $\mu\text{g/ml}$ a alrededor de 3,3 $\mu\text{g/ml}$. En una tercera realización, el t_{max} de hexahidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 1,8 minutos a alrededor de 132 minutos, o de alrededor de 1,5 minutos a alrededor de 145 minutos. En una tercera realización, el $t_{1/2}$ de hexahidrogenosolanorubina en la composición farmacéutica puede oscilar de alrededor de 565 minutos a alrededor de 2865 minutos, o de alrededor de 500 minutos a alrededor de 3130 minutos.

45 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención. Estos ejemplos pretenden ser meramente ilustrativos de la presente invención, y no deben considerarse limitativos.

50 **Ejemplo 1: Preparación de una composición farmacéutica que comprende quilomicrones y carotenoides (no según la invención reivindicada)**

Una realización de la presente descripción se preparó mediante las siguientes etapas:

55 (1) Una mezcla de carotenoides altamente viscosa (MCS[®], comercialmente disponible de Health Ever-Biotech, Co. Ltd., Taiwán), comprende 15 mg de solanorubina (un carotenoide), 1,5 mg de octohidrogenosolanorubina (un carotenoide), 1,25 mg de hexahidrogenosolanorubina (un carotenoide), 25 mg de lecitina (fosfolípido) y 1,5 mg de fitosterol, 5 mg de tocoferol, 0,5 mg de beta-caroteno, se mezcló completamente con 300,25 mg de aceite de soja (un triglicérido).

60 (2) La mezcla en la etapa (1) se sometió a sonicación durante 30 min para obtener una emulsión de agua/aceite (W/O) menos viscosa (comparación menos viscosa con la mezcla de carotenoides MCS[®]).

65 La composición farmacéutica en la etapa (2) comprende 4,3 % en peso de solanorubina (carotenoide), 0,43 % en peso de octohidrogenosolanorubina (carotenoide), 0,35 % en peso de hexahidrogenosolanorubina (carotenoide), 1,43 % en peso de tocoferol, 0,14 % en peso de beta-caroteno, 0,43 % en peso de fitosterol, 7,14 % en peso de lecitina (fosfolípido), 85,78 % en peso de aceite de soja (triglicérido).

Sin embargo, la emulsión viscosa W/O en la etapa (2) fue difícil para la administración intravenosa y/u oral. Así, esta emulsión se disolvió opcionalmente en 5,4 ml de agua desionizada que contenía 0,6 g de lecitina (un fosfolípido) antes de la alimentación.

El tamaño promedio del quilomicrón en disolución acuosa, determinado por DLS, fue alrededor de 131,5 nm, con una polidispersidad de 0,053, mientras que la morfología de la superficie capturada por TEM reveló el encapsulamiento de solanorubina en una emulsión W/O de quilomicrón con una forma aproximadamente esférica. Se observó una alta estabilidad de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina para el quilomicrón cuando se almacenó a 4°C o 25°C durante 3 meses, o se calentó a 100°C durante 4 h, ya que sólo se mostró un cambio pequeño en la concentración. Asimismo, cuando el quilomicrón se almacenó a pH 2,0, 3,5, 6,0, 6,8 y 7,4 durante 1, 2, 4, 6, 12 o 24 h, la estabilidad de la solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina se mantuvo. Se evaluó que la eficacia de encapsulamiento de solanorubina en quilomicrones fue aproximadamente 80 %.

15 **Ejemplo 2: Preparación de una composición farmacéutica que comprende micelas y carotenoides**

Una realización de la presente invención se preparó mediante las siguientes etapas:

(1) 50 mg de mezcla de carotenoides altamente viscosa, que comprende (a) 2,2 mg de solanorubina (un carotenoide), (b) 0,21 mg de octohidrogenosolanorubina (un carotenoide), (c) 0,18 mg de hexahidrogenosolanorubina (un carotenoide), (d) 3,28 mg de lecitina (un fosfolípido), (e) 0,71 mg de tocoferol, (f) 0,07 mg de beta-caroteno y (g) 42,9 mg de aceite, se mezclaron completamente con 600 mg de Tween 80 (un tensioactivo) en un tubo de vidrio. La mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea.

(2) La mezcla de la etapa (1) se mezcló con 5,4 ml (equivalentes a 5,4 g) de agua desionizada, y se sonicó durante 30 min.

(3) La mezcla de la etapa (2) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 h para obtener micelas (emulsión O/W), en las que la concentración de solanorubina es alrededor de 0,37 mg/ml.

La composición farmacéutica en la etapa (3) comprende 0,035 % en peso de solanorubina, 0,0035 % en peso de octohidrogenosolanorubina, 0,003 % en peso de hexahidrogenosolanorubina, 0,012 % en peso de tocoferol, 0,0012 % en peso de beta-caroteno, 0,0035 % en peso de fitosterol, 0,06 % en peso de lecitina, 89,27 % en peso de agua, 0,71 % en peso de aceite, 9,9 % en peso de Tween 80.

El tamaño promedio de la micela, según los análisis de DLS y TEM, fue aproximadamente 7,5 nm, con forma esférica y aspecto transparente. Además, la distribución de tamaños de partículas fue estrecha, con una polidispersidad baja de 0,033, lo que indica que se preparó con éxito una microemulsión altamente homogénea. Durante el almacenamiento a 4°C o 25°C durante 3 meses, o calentado a 100°C durante 4 h, se mostró sólo una pequeña diferencia en el tamaño de partículas (7,0-7,5 nm) y la forma para la micela de solanorubina, lo que demuestra una alta estabilidad de esta microemulsión de solanorubina. Además, los valores medios de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina oscilaron de 0,34-0,38 mg/ml, 0,03-0,04 mg/ml y 0,03-0,04 mg/ml, respectivamente, durante el almacenamiento o el calentamiento en la misma condición. Asimismo, se encontró sólo un cambio pequeño en las concentraciones de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina cuando las micelas se almacenaron a pH 2,0, 3,5, 6,0, 6,8 y 7,4 durante 1, 2, 4, 6, 12 o 24 h. Se determinó que la eficacia de encapsulamiento de solanorubina en micelas fue alrededor de 78 %.

50 **Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de las composiciones farmacéuticas y farmacéuticas**

Las propiedades farmacocinéticas de la composición farmacéutica preparada en el Ejemplo 1 y la composición farmacéutica preparada en el Ejemplo 2 se evaluaron en ratas macho Sprague-Dawley.

Un total de 24 ratas (todas las ratas con un peso corporal de alrededor de 280 g cada una) se dividieron en dos grupos de 12 cada uno, uno recibió administración oral (sonda nasogástrica) mientras que el otro recibió inyección intravenosa (i.v.). En este estudio, no se incluyó el tratamiento con solanorubina sola, ya que la solanorubina es prácticamente insoluble en agua, lo que dificulta su administración oral o inyección i.v.

La composición farmacéutica del Ejemplo 1 y la composición farmacéutica del Ejemplo 2 se administraron mediante sonda nasogástrica e inyección intravenosa (IV). Se administró un equivalente de 1,43 mg/kg de solanorubina por vía IV (una décima parte de la dosis oral), y un equivalente de 14,3 mg/kg de solanorubina por vía oral. Estas dosis se seleccionaron en base a varios experimentos previos, lo que indica que la saturación de la absorción de licopeno puede ocurrir con una dosis mayor que 14,3 mg/kg de peso corporal.

Se recogieron muestras de sangre a través de la vena de la cola de las ratas en los siguientes intervalos de tiempo: 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas después de que se administró la composición.

5 El estudio farmacocinético se llevó a cabo mediante el sistema informático WinNonlin (Pharsight Co, Mountain View, CA, EE. UU.) mediante un modelo no compartimental. El área bajo la curva de concentración de fármaco-tiempo (AUC) se usó para determinar la cantidad de todo-trans-solanorubina, cis-solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina para alcanzar la circulación sistemática. También se midieron algunos otros parámetros cinéticos, tales como C_{max} , T_{max} , y $t_{1/2}$. La biodisponibilidad absoluta de trans-solanorubina, cis-solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Biodisponibilidad absoluta (\%)} = \frac{(\text{AUC}_{\infty})_{Po} / \text{Do}_{Po} \text{ (dosis mediante sonda nasogástrica)}}{(\text{AUC}_{\infty})_{iv} / \text{Do}_{iv} \text{ (dosis mediante iv)}} \times 100\%$$

10 Todos los datos se sometieron a análisis de varianza y prueba de intervalos múltiples de Duncan usando Software de Análisis Estadístico (SAS)¹⁶ para significancia estadística a $P < 0,05$.

15 La Tabla 1 muestra la farmacocinética de las composiciones farmacéuticas preparadas en el Ejemplo 1 (quilomicrón) y el Ejemplo 2 (micela).

Tabla 1.

Vía	Composición	Ingrediente	Farmacocinética			
			T_{max} (min)	C_{max} (µg/ml)	$t_{1/2}$ (min)	AUC (min µg/ml)
IV (1,43 mg/kg peso corporal)	Micela	Solanorubina	2,0 ± 0,5	3,5±0,8	577±63	733 ± 84
		Octohidrogenosolanorubina	2,0 ± 0,4	1,6±0,3	630 ± 85	488±67
		Hexahidrogenosolanorubina	2,0 ± 0,3	2,7±0,6	630±78	651±74
	Quilomicrón	Solanorubina	2,0 ± 0,03	0,45±0,06	2310±246	530±49
		Octohidrogenosolanorubina	2,0 ± 0,6	0,27±0,05	1732±198	177±58
		Hexahidrogenosolanorubina	2,0 ± 0,4	0,28±0,03	1732±216	107±36
Oral (14,3 mg/kg peso corporal)	Micela	Solanorubina	120 ± 19	0,27±0,03	1732±198	496±57
		Octohidrogenosolanorubina	60 ± 12	0,06±0,01	1470±126	209±24
		Hexahidrogenosolanorubina	120 ± 18	0,13±0,02	2605±354	204±28
	Quilomicrón	Solanorubina	240 ± 30	0,18±0,04	2018±326	503±68
		Octohidrogenosolanorubina	120 ± 18	0,06±0,03	985±143	166±23
		Hexahidrogenosolanorubina	240 ± 26	0,09±0,05	1386±196	76±15

20 La biodisponibilidad de las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2.

Vía	Composición	Ingrediente	% de biodisponibilidad
Oral (14,3 mg/kg peso corporal)	Micela	Solanorubina	6,8
		Octohidrogenosolanorubina	4,3
		Hexahidrogenosolanorubina	3,1
	Quilomicrón	Solanorubina	9,5
		Octohidrogenosolanorubina	9,4
		Hexahidrogenosolanorubina	7,1

5 Con referencia a la Tabla 1, la concentración plasmática máxima (C_{max} , $\mu\text{g/ml}$) de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina fue 0,27, 0,06 y 0,13 $\mu\text{g/ml}$ a los 120, 60 y 120 min después de la administración oral de la composición de micelas. La C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina fue 0,18, 0,06 y 0,09 a los 240, 120 y 240 min después de la administración oral de la composición de quilomicrones. Tardó un tiempo más corto para que la composición de micelas alcanzara C_{max} en comparación con la composición de quilomicrones, debido al tamaño de partículas más pequeño de la micela.

10 El AUC (min $\mu\text{g/ml}$) para solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina fue 496, 209 y 204 para la composición de micelas administrada por vía oral, y fue 503, 166 y 76 para la composición de quilomicrones administrada por vía oral.

15 La C_{max} de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina fue 3,5, 1,6 y 2,7 $\mu\text{g/ml}$ a los 2, 2 y 2 min después de la administración IV de la composición de micelas. La C_{max} de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina fue 0,45, 0,27 y 0,28 $\mu\text{g/ml}$ a los 2, 5 y 2 min respectivamente después de la administración IV de la composición de quilomicrones. El C_{max} de solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina para la composición de micelas administrada IV fue 7,8, 5,9 y 9,6 veces mayor que la de la composición de quilomicrones administrada IV, debido al menor tamaño medio de partículas de la micela.

25 De manera similar, el AUC (min $\mu\text{g/ml}$) para solanorubina, octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina fue mayor para la composición de micelas administrada IV (en 203, 311 y 544, respectivamente) en comparación con la de la composición de quilomicrones administrada IV.

30 La Tabla 2 muestra que la biodisponibilidad oral de solanorubina (incluye isómeros todo-trans y cis de solanorubina), octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina para la composición de micelas administrada por vía oral fue 6,8, 4,3 y 3,1 %, respectivamente, mientras que la biodisponibilidad de solanorubina (incluye isómeros todo-trans y cis de solanorubina), octohidrogenosolanorubina y hexahidrogenosolanorubina para la composición de quilomicrones administrada por vía oral fue 9,5, 9,4 y 7,1 % respectivamente. En comparación con la composición de micelas, la composición de quilomicrones proporcionó una mayor biodisponibilidad de los carotenoides. Sin estar ligados a ninguna teoría particular, se cree que el quilomicrón proporcionó una mejor protección para los carotenoides durante la digestión y la absorción, como lo demuestra una capa exterior más gruesa de quilomicrón. La biodisponibilidad de solanorubina en la micela y el quilomicrón fue mayor que la de la solanorubina no encapsulada. (1,85 %, véase Faisal et al "Bioavailability of solanorubin in the rat: the role of lymphatic transport. J. Pharm. Pharmacol. 2010, Mar 62(3):323-31).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:
 - (a) una o más micelas que comprenden una mezcla de tensioactivo y fosfolípido, en la que el % en peso de tensioactivo de la composición es 1 a 20 % en peso, y el % en peso de fosfolípido de la composición es 0,01 a 2 % en peso; y
 - (b) un carotenoide, encapsulado en la micela.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es polisorbato.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el % en peso de tensioactivo de la composición es 10 %.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el fosfolípido se selecciona de lecitina y fosfatidilcolina.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el % en peso de fosfolípido de la composición es 0,06 %.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es tocoferol.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el carotenoide es caroteno.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el carotenoide se selecciona de solanorubina; octohidrogenosolanorubina, hexahidrogenosolanorubina, y combinaciones de las mismas, y en la que el % en peso de solanorubina de la composición farmacéutica es preferiblemente 0,001-1 %, aún preferiblemente 0,02-0,05 %, el % en peso de octohidrogenosolanorubina de la composición farmacéutica es preferiblemente 0,001-1 %, aún preferiblemente 0,002-0,005, y el % en peso de hexahidrogenosolanorubina de la composición farmacéutica es preferiblemente 0,001-1 % en peso, aún preferiblemente 0,002-0,005 %.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un beta-caroteno.