



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 408**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01270324 .5**

86 Fecha de presentación : **08.12.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1349541**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2003**

54 Título: **Matriz lipídica autoemulsificante (SELM).**

30 Prioridad: **14.12.2000 EP 00127414**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
124 Grenzacherstrasse
4070 Basle, CH

72 Inventor/es: **Kuentz, Martin y**
Roethlisberger, Dieter

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Matriz lipídica autoemulsificante (SELM).

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones galénicas y en particular, a composiciones para la administración oral de medicamentos.

10 Las formas de dosificación oral, están diseñadas para permitir una suficiente disponibilidad del compuesto activo en el sitio de acción. La biodisponibilidad de un fármaco, depende de varios parámetros, como la naturaleza fisicoquímica del compuesto activo, forma de dosificación, así como también de factores fisiológicos.

15 Muchas sustancias que se obtienen a través del descubrimiento de fármacos modernos, resultan problemáticas en cuanto a una biodisponibilidad suficiente. Además, dichas moléculas exhiben, a menudo, una muy baja solubilidad en agua y también una limitada solubilidad en aceites, de manera tal que el problema surge cuando es necesario obtener altas cargas de fármaco. A menudo, esto ocurre con composiciones que se presentan en forma de cápsulas de gelatina blandas o duras, en las cuales no sólo es muy baja la solubilidad del fármaco en el medio, sino también es limitado el volumen de relleno de las cápsulas.

20 A fin de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos administrados en forma oral, se pueden utilizar Sistemas Auto-Emulsionantes de Suministro del Fármaco (SAESF). Los SAESF son mezclas de aceites y surfactantes, idealmente isotrópicos, que ocasionalmente incluyen cosolventes, que se emulsionan bajo condiciones de leve agitación, similares a las que se encontrarían en el tracto gastrointestinal. Cuando dicha composición se libera en el lumen del intestino, se dispersa para formar una emulsión fina, de manera tal que el fármaco permanece en solución en el intestino, evitando de esta manera la etapa de disolución, que frecuentemente limita la velocidad de absorción de fármacos hidrofóbicos del estado cristalino. Esto produce habitualmente una mejorada biodisponibilidad y/o un perfil temporario de absorción del intestino, más consistente. Se puede encontrar una descripción de composiciones SAESF, por ejemplo, en C. W. Pouton, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25 (1997), 47-58).

30 Si bien los SAESF aumentan la biodisponibilidad, no siempre aumenta la solubilidad de las drogas en dichos sistemas considerablemente. Asimismo, debe considerarse que las composiciones SAESF se administran habitualmente por medio de cápsulas, cuyo volumen no se puede aumentar arbitrariamente sin afectar negativamente la adaptabilidad del paciente. Por lo tanto, en el caso de elevadas cantidades terapéuticas diarias, el paciente está obligado a ingerir varias cápsulas para proporcionar a su cuerpo una cantidad necesaria del fármaco.

35 Por lo tanto, el problema en la raíz de la presente invención, es brindar una composición galénica para la administración oral de medicamentos que exhiben una baja biodisponibilidad y escasa solubilidad en un medio polar y/o apolar.

40 De acuerdo con la presente invención, el problema se soluciona proporcionando una composición farmacéutica para la administración oral de un compuesto activo que exhibe una biodisponibilidad del 20% o menos, caracterizada porque dicha composición comprende, en base al peso total de la misma, entre 0,01% y aproximadamente 15% (p/p) de dicho compuesto activo molecularmente disuelto en la composición, entre 30 y 80% (p/p) de una matriz lipídica comestible y entre 1 y 20% (p/p) de un emulsionante comestible, y la relación entre el peso de la dosis (mg) del compuesto activo y su solubilidad (mg/ml) en la composición, es igual o mayor a 1,2 ml y que emulsiona a 37°C con suave agitación.

50 La definición de biodisponibilidad aparece en los ejemplos, y el anterior valor del 20% o menos, está determinado en base a una formulación oral simple (por ejemplo, cápsula de gelatina dura) sin excipientes adicionales, y donde el compuesto activo se encuentra en forma cristalina.

La disolución de compuestos activos farmacéuticos sólidos en un medio polar y apolar, se describe por ejemplo, en A. Martín, *Physical Pharmacy*, 4ª Edición, Lea Febiger Londres, (1993), 221-237.

55 La composición de acuerdo con la presente invención puede definirse como Matriz Lipídica Auto-Emulsionante (MLAE), dado que, al igual que las composiciones SAESF, se emulsiona a 37°C bajo condiciones de suave agitación. El alto porcentaje de grasa (30-80%) permite aumentar considerablemente la cantidad de fármaco molecularmente disperso en la forma de dosificación. Las formulaciones MLAE, se aplican en los casos donde el volumen disponible para la dispersión molecular del fármaco, debe ser igual o superior a 1,2 ml. El volumen disponible para la dispersión molecular del fármaco, se define como la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo en la dosis única (mg), y su solubilidad (mg/ml) en la composición.

65 Esto permite reducir significativamente el número de dosis unitarias que los pacientes deben tomar diariamente, aumentando de este modo la aceptación total de un medicamento dado. De hecho, se ha demostrado, en particular en el caso de niños y personas de edad, que el resultado positivo de una terapia, también depende de la adaptabilidad del paciente, que a su vez, se ve negativamente afectada por una posología compleja.

Además, la cantidad relativamente alta de un emulsionante, confiere a la presente composición, el carácter autoemulsionante que, tal como se ha expresado anteriormente, permite aumentar considerablemente la biodisponibilidad del compuesto activo en el cuerpo.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, pueden administrarse en forma de pastillas masticables, que tienen un aspecto visual similar al de las barras de chocolate de diferentes formas y tamaños, o al de los chocolates normales (praliné).

10 Esto permite tener un volumen de dosis única, y por lo tanto una carga de droga, que es significativamente superior a las de las composiciones SAESF convencionales que, a su vez, deben administrarse a través de la ingesta de cápsulas.

Preferentemente, la composición de la invención presenta un aspecto visual similar al de los chocolates normales (praliné).

15 La relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición, es igual o mayor a 1,2 ml, con mayor preferencia oscila entre 1,2 y 10 ml, y con mayor preferencia entre 3 y 7 ml.

20 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, la matriz lipídica comestible está presente en una concentración que oscila entre 50 y 75% (p/p) del peso total de la composición.

25 El emulsionante comestible se selecciona preferente-mente entre aquellos que no exhiben efectos secundarios substanciales. Ventajosamente, está presente en una concentración que oscila entre 1 y 10% (p/p) y más ventajosamente, en una concentración que oscila entre 2 y 8% (p/p) del peso total de la composición. Se selecciona preferentemente entre el grupo que comprende lecitinas tales como lecitinas naturales, lecitinas sintéticas, lecitinas de soja, lecitinas de huevo, dipalmitinlecitina sintética, lecitina parcial o totalmente hidrogenada y mezclas de las mismas, triglicéridos poliglicolizados, tales como Cremophor EL y Cremophor RH, y ésteres grasos de polietilenglicol de sorbitán, tales como Polysorbate 20, 40, 65, 80, 85.

30 Con mayor preferencia, las lecitinas y en particular la lecitina de soja, se utiliza como emulsionante en las composiciones presentes.

35 Para obtener una mejor adaptabilidad, la composición de acuerdo con la presente invención, puede contener otros aditivos en concentraciones habituales. Estos incluyen edulcorantes, tales como sacarosa y aspartamo, así como también saborizantes tales como vainillina, miel y sabor a nuez.

40 Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención es adecuada para la administración oral de compuestos activos que exhiben baja biodisponibilidad. Los compuestos activos que tienen una biodisponibilidad del 20% o menos, preferentemente del 10% o menos, pueden administrarse convenientemente por medio de la composición de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de estos compuestos activos, pueden encontrarse entre las sulfonamidas, dihidropiridinas, derivados de isoquinoleína, derivados de 4-fenilpiridina y derivados de fenilamino-[5-etoxi-2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilo].

45 De acuerdo con una realización preferida, la presente composición, se utiliza para compuestos activos seleccionados entre el grupo de derivados de 4-fenilpiridina tales como:

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida;

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida; y

50 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

55 Los tres compuestos anteriores, cuya síntesis se puede encontrar en el documento EP-A-1035115, se caracterizan por presentar valiosas propiedades terapéuticas. Son anta-gonistas altamente selectivos del receptor de Neurocinina 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que pertenece a la familia de las taquicininas peptídicas; esta última se denomina de esa manera, debido a su rápida acción contráctil en el tejido de los músculos lisos extravasculares.

60 El receptor neuropeptídico para la sustancia P (NK-1) se distribuye ampliamente en el sistema nervioso del mamífero (en especial, en el cerebro y ganglios espinales), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (en especial, el duodeno y yeyuno), y está comprometido en la regulación de una serie de diversos procesos biológicos.

65 Las acciones centrales y periféricas de la sustancia P taquicininina mamífera, están asociadas a numerosas condiciones inflamatorias que incluyen migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad inflamatoria intestinal, así como también mediación del reflejo emético y la modulación de alteraciones del sistema nervioso central (SNC), tales como la enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7m 187-214), ansiedad (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) y depresión (Science, 1998, 281, 1640-1645).

ES 2 272 408 T3

La literatura "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993, describe la evidencia de la utilidad de los antagonistas del receptor de taquicinina, en el dolor, dolor de cabeza, en especial migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la supresión de morfina, cambios cardiovascular, edema, como ser edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias que incluyen rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias intestinales como incluyen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares.

Además, los antagonistas del receptor de Neurocinina 1, se encuentran en desarrollo, para el tratamiento de una serie de alteraciones fisiológicas asociadas al exceso o desequilibrio de la taquicinina, en particular la sustancia P. Los ejemplos de condiciones en las cuales está comprometida la sustancia P, incluyen alteraciones del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión y psicosis (documentos WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

Asimismo, los antagonistas del receptor de Neurocinina-1, son útiles en el tratamiento de enfermedades motrices y para el vómito inducido por tratamiento.

Además, la reducción de emesis inducida por cisplatina, a través de un antagonista selectivo del receptor de Neurocinina-1, se describe en The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3, 190-195, 1999.

La utilidad de los antagonistas del receptor de Neurocinina 1, en el tratamiento de ciertas formas de incontinencia urinaria, se describe también en Neuro-peptides, 32(1), 1-49, (1998) y en Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999).

Asimismo, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una composición farmacéutica tal como se describe anteriormente, y dicho procedimiento consiste en mezclar, en base al peso total de la composición, entre 0,01% y aproximadamente 15% (p/p) de un compuesto activo que exhibe una biodisponibilidad del 20% o menos, entre 30 y 80% (p/p) de manteca de cacao y entre 1 y 20% (p/p) de un emulsionante comestible, y la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición, es igual o superior a 1,2 ml. Preferentemente, todo el procedimiento de fabricación se lleva a cabo en una mezcladora industrial convencional con un homogeneizador incorporado. La dosificación se realiza preferentemente con moldes o por llenado directo de blísteres convenientemente diseñados.

A continuación, se ilustra la invención detalladamente a través de los siguientes ejemplos.

Los ejemplos 1-4 se refieren a cuatro composiciones de acuerdo con la presente invención, mientras que el Ejemplo Comparativo 5 se refiere a una composición SAESF.

Se midió la solubilidad de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida en mezclas de manteca de cacao/lecitina; la misma era menor a 15 mg/ml.

A. Preparación de las composiciones

Ejemplo 1

Se dispersaron 8 g de Cremophor RH 40 en 70,08 g de manteca de cacao, previamente calentada a 70-80°C. Luego, se redujo la temperatura de la mezcla resultante aproximadamente a 50-60°C y se disolvieron 1,4 g de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida junto con 0,02 g de vainillina. Nuevamente, se redujo la temperatura de la mezcla resultante a 40°C y se agregaron 0,5 g de aspartamo. Finalmente, se agregaron 20 g de leche en polvo aproximadamente a 35°C (límite superior del intervalo de fusión de la manteca de cacao). Luego, se dosificó la mezcla homogénea resultante en moldes, por medio de lo cual se obtuvieron pastillas de MLAE de 5 g cada una (correspondiente a un volumen aproximadamente de 5 ml), que exhibían una relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición, al menos de 4,67 ml.

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con la siguiente composición:

1,4 g	2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida
70,08 g	manteca de cacao
8,0 g	lipoid S 100
20,0 g	leche entera en polvo
0,5 g	aspartamo
0,02 g	vainillina

Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con la siguiente composición:

5	1,4 g	2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida
	77,08 g	manteca de cacao
	1,0 g	Cremophor RH 40
10	20,0 g	leche entera en polvo
	0,5 g	aspartamo
15	0,02 g	vainillina

Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con la siguiente composición:

20	1,4 g	2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutir-amida
	74,08 g	manteca de cacao
25	4,0 g	Lipoid S 40
	20,0 g	leche descremada en polvo
30	0,5 g	aspartamo
	0,02 g	vainillina

Ejemplo 5

Composición SAESF comparativa

Se colocó 0,21 g de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutir-amida en un frasco de vidrio de 20 ml. Se agregaron 11,79 g de SAESF (obtenido mezclando 4,95 g de Tween 80 y 6,84 g de Miglyol 812 bajo agitación vigorosa y a 70°C) al mismo, y el compuesto activo se convirtió en solución, siempre bajo agitación y a 70°C. Se obtuvo una solución transparente amarilla como producto final.

B. Prueba de biodisponibilidad oral en perros

Se realizaron pruebas de biodisponibilidad oral con perros Beagle. Se administró cada composición a los diferentes perros Beagle en forma oral, típicamente a una dosis de 6 mg/kg de peso corporal. Se recogieron muestras de sangre durante 48 h y se determinó la concentración del fármaco, utilizando un método de HPLC. Se trazaron las concentraciones de la sangre después de la administración oral e intravenosa, con relación al tiempo y se calcularon las áreas bajo la curva para la administración intravenosa (AUC_{iv}) y oral ($AUC_{p.o.}$) del fármaco individualmente y utilizando la regla trapezoidal. Se obtuvo la biodisponibilidad (%) de la AUC_{oral} normalizada de la dosis, dividida por la AUC_{iv} normalizada de la dosis.

Tal como indica la Tabla 1, las composiciones de acuerdo con la presente invención exhibieron excelentes biodisponibilidades de hasta 68%, así como también excelentes cargas de fármaco de 70 mg por dosis unitaria.

La Tabla 2 indica que las composiciones sólidas clásicas no permitieron una suficiente biodisponibilidad del fármaco 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida. El empleo de las composiciones SAESF permitieron un aumento de la biodisponibilidad de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida hasta un 27%. Sin embargo, la limitación del volumen de la cápsula no permitió disolver más de 20 mg de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida, por cápsula de gelatina dura (tamaño estándar 00).

ES 2 272 408 T3

TABLA 1

Biodisponibilidad de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida del nuevo sistema de suministro del fármaco (SAESF)

Ej.	Carga de droga	Biodisponibilidad (%) de perros en ayunas		Biodisponibilidad (% de perros alimentados)	
		primer perro	segundo perro	primer perro	segundo perro
1	70	7*	4*	17	22
2	70	22	30	53	42
3	70	19	-	39	21
4	70	45	47	46	68**

* Calculado de AUC (0-8h)

** mejor resultado obtenido

TABLA 2

Biodisponibilidad de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida, de composiciones con fármaco cristalino y SAESF

	Biodisponibilidad (%) del primer perro (en ayunas)	Biodisponibilidad (%) del segundo perro (alimentado)
Sal de HCl en cápsula	1,7	1,1
Sulfato de hidrógeno en cápsula	2,7	3,1
Base molida en una suspensión rellena en la cápsula	1,2	0,6
Microsuspensión rellena en las cápsulas	7	1,2
SAESD (Miglyol 812/Tween 80) (Ejemplo 5)	13	27

ES 2 272 408 T3

Las composiciones de acuerdo con la presente invención, permiten aumentar considerablemente la carga de fármaco de los compuestos activos que son poco solubles en agua y/o aceite. Dado que se pueden administrar en forma de pastillas masticables, las frecuentes composiciones pueden tener elevados volúmenes de dosis única. Esto permite aumentar aun más la carga de fármaco y al mismo tiempo, reducir el número de dosis unitarias que se deben tomar por día.

Además, la relativamente alta cantidad de emulsionante confiere a la presente composición, el carácter autoemulsionante que permite aumentar considerablemente la biodisponibilidad del compuesto activo en el cuerpo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de matriz lipídica autoemulsificante apropiada para la administración oral de un compuesto que exhibe una biodisponibilidad del 20% o menos, **caracterizada** porque comprende edulcorantes y/o saborizantes, basado en el peso total de la composición, de 0,01% a alrededor de 15% (peso/peso) de dicho compuesto activo molecularmente disuelto en la composición de 30 a 80% (peso/peso) de manteca de cacao y de 1 a 20% (peso/peso) de un emulgente comestible, siendo la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición igual o superior a 1,2 ml, y porque emulsiona a 37°C bajo condición de suave agitación.
- 10 2. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la manteca de cacao está presente en una concentración que oscila entre 50 y 75% (p/p) del peso total de la composición.
- 15 3. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 **caracterizada** porque el emulsionante está presente en una concentración que oscila entre 1 y 10% (p/p) del peso total de la composición.
4. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** porque el emulsionante está presente en una concentración que oscila entre 2 y 8% (p/p) del peso total de la composición.
- 20 5. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el emulgente se selecciona entre el grupo que comprende triglicéridos poliglicolizados.
6. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque el emulsionante es lecitina de soja.
- 25 7. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición, oscila entre 1,2 y 10 ml.
- 30 8. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada** porque la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición, oscila entre 3 y 7 ml.
- 35 9. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el compuesto activo se selecciona entre el grupo que comprende sulfonamidas, dihidropiridinas, derivados de isoquinoleína, derivados de 4-fenilpiridina y derivados de fenilamino-[5-etoxi-2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-fenilo].
10. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada** porque el compuesto activo es un derivado de 4-fenilpiridina.
- 40 11. Composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** porque el compuesto activo se selecciona entre el grupo que comprende 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida; 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida; y 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-clorofenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.
- 45 12. Procedimiento para preparar una composición de matriz lipídica autoemulsificante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que consiste en mezclar, edulcorantes y/o saborizantes, entre 0,01% y aproximadamente 15% (p/p) de un compuesto activo que exhibe una biodisponibilidad del 20% o menos, entre 30 y 80% (p/p) de manteca de cacao y entre 1 y 20% (p/p) de un emulsionante comestible, y la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición, es igual o superior a 1,2 ml.
- 50
- 55
- 60
- 65