



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 285 196**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03766449 .7**

(86) Fecha de presentación : **31.07.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1551375**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden ciclosporina, un éster de propilenglicol y un tensoactivo no iónico.**

(30) Prioridad: **02.08.2002 GB 0218002**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(73) Titular/es: **Satishchandra Punambhai Patel**
27 Yale Court
Livingston, New Jersey 07039, US

(72) Inventor/es: **Patel, Satishchandra Punambhai**

(74) Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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 que comprenden ciclosporina, un éster de propilenglicol y un tensoactivo no iónico.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, y en particular a un concentrado de microemulsión para ciclosporinas.

Las ciclosporinas son una clase de undecapéptidos cíclicos que desarrollan importantes actividades farmacológicas, y en particular actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias y/o antiparasitarias. La primera de las ciclosporinas en ser aislada, y la ciclosporina que es más del dominio público, es la Ciclosporina A, de la cual están disponibles comercialmente formulaciones con las marcas de fábrica SANDIMMUNE (RTM) y NEORAL (RTM) (RTM = marca registrada).

Las ciclosporinas son compuestos muy lipofílicos e hidrofóbicos que son poco solubles en agua pero se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos tales como metanol, etanol, cloroformo y disolventes similares. La baja solubilidad en agua redundante en una extremadamente baja biodisponibilidad de las ciclosporinas cuando las mismas son administradas oralmente. Esto puede conducir a la necesidad de dosificaciones más altas, con la consiguiente posibilidad de que se produzcan efectos secundarios indeseables. Por consiguiente, el de lograr una eficaz concentración terapéutica del fármaco en el cuerpo al ser dicho fármaco administrado oralmente representa un considerable desafío. Se ha llevado a cabo una extensiva investigación para encontrar formulaciones de ciclosporina que sean eficaces para administración oral. Han sido propuestas en el estado de la técnica las de una serie de preparaciones de ciclosporinas adecuadas para administración oral.

Las formulaciones de ciclosporinas del estado de la técnica para administración oral han supuesto a menudo combinaciones de la ciclosporina con un agente tensoactivo, un aceite y un cotensoactivo. Tales formulaciones han venido estando destinadas a ser diluidas con agua antes de ser bebidas. Sin embargo, esto es bastante incómodo, y además la composición acuosa resultante tiene un sabor desagradable.

A fin de mitigar los problemas de tener que diluir la composición con agua antes de la administración oral y el desagradable sabor de la solución resultante, se han hecho con composiciones líquidas preparaciones en forma de cápsulas blandas. Por ejemplo, la formulación que está disponible comercialmente con la marca de fábrica SANDIMMUNE (RTM) está encapsulada en una cápsula blanda con una envuelta de gelatina. La formulación contiene etanol a fin de solubilizar la ciclosporina. Sin embargo, el etanol puede atravesar la envuelta de gelatina de la cápsula y es volátil a temperatura ambiente. Esto significa que la composición del contenido puede variar durante el almacenamiento. Si se pierde demasiado etanol, la ciclosporina puede precipitar separándose de la composición, con efectos adversos en la biodisponibilidad. Esto redundante en incertidumbres acerca de la dosificación.

El documento US 4.388.307 describe composiciones que comprenden una ciclosporina junto con al menos uno de los componentes siguientes:

- a) un producto de transesterificación de un triglicérido de aceite vegetal natural o hidrogenado y un poliol polialquilénico;
- b) un triglicérido de ácido graso saturado; y
- c) un mono- o di-glicérido.

Se prefiere que se use etanol como agente solubilizante adicional, y las composiciones para administración oral que se describen en los Ejemplos contienen todas ellas etanol.

El documento US 5.342.625 describe composiciones farmacéuticas que comprenden ciclosporinas en forma de preconcentrado de microemulsión y de microemulsión. Las composiciones contienen una ciclosporina dispuesta en una composición que comprende una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un agente tensoactivo. La fase hidrofílica comprende 1,2-propilenglicol o $R_1(O-(CH_2))_x-OR_2$, donde R_1 es un grupo alquilo de C_{1-5} o un grupo tetrahydrofurfurilo, R_2 es un grupo alquilo de C_{1-5} o un grupo tetrahydrofurfurilo o hidrógeno, y X es de 1 a 6. La fase lipofílica típicamente comprende un triglicérido de ácido graso. Las composiciones pueden contener como codisolvente un alcohol de C_{1-5} tal como etanol. Sin embargo, las composiciones que se describen en el documento US 5.342.625 incluyen componentes que están limitados para el uso farmacéutico por varios organismos reguladores en todo el mundo, incluyendo la FDA (FDA = Administración de Comestibles y Fármacos de los Estados Unidos), porque los mismos no están considerados como "Generalmente Reconocidos como Inocuos" (GRAS) para uso oral.

El documento US 5.759.997 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una ciclosporina, un triglicérido de ácido graso y un éster parcial de ácido graso y glicerol o éster parcial o total de propilenglicol o sorbitol. Las composiciones pueden también comprender un reductor de la viscosidad tal como el producto de transesterificación de un triglicérido de aceite vegetal natural y un poliol polialquilénico. Puede también usarse etanol, pero el mismo es menos preferido. Las composiciones pueden también comprender un agente emulsionante, y preferiblemente un tensoactivo que tenga un balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de al menos 10.

ES 2 285 196 T3

El documento US 6.057.289 describe composiciones farmacéuticas que comprenden ciclosporina y un vehículo que comprende

- (a) un agente solubilizador de la ciclosporina que consta esencialmente de ácidos grasos de C_6 a C_{22} ; y
- (b) un agente tensoactivo no iónico hidrosoluble.

El agente tensoactivo deberá tener un balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de más de 10, y los adecuados agentes tensoactivos incluyen productos polioxietilénicos de aceites vegetales hidrogenados, aceites de ricino polietoxilados o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, ésteres de ácido graso-sorbitano-polioxietileno, derivados polioxietilénicos de aceite de ricino y sustancias similares. Las composiciones son para formar microemulsiones al establecer contacto con un medio acuoso.

El documento US 5.858.401 describe composiciones que comprenden una ciclosporina, un monoglicérido de cadena mediana de ácidos grasos de C_6 a C_{12} que tiene un contenido de monoglicérido de al menos un 50%, y al menos un agente tensoactivo. El agente tensoactivo puede ser, por ejemplo, glicéridos poliglicolizados o glicéridos etoxilados que tengan un peso molecular de PEG de entre 400 y 2000 y una longitud de cadena de ácido graso de entre C_6 y C_{18} . Las composiciones son para formar microemulsiones al establecer contacto con un medio acuoso.

El documento WO 00/33862 describe formulaciones de ciclosporina que comprenden monoésteres de propilenglicol de ácidos grasos de C_6 - C_{18} . El contenido de monoéster que se emplea es típicamente $> 90\%$, y habitualmente del 100%. El Ejemplo Comparativo 2 de esta publicación demuestra que cuando se usa laurato de propilenglicol con un contenido de monoéster de un 45-50%, la ciclosporina no es solubilizada y después de dos semanas se produce precipitación y crecimiento cristalino.

Tomando en consideración el estado de la técnica, está claro que es deseable contar con adicionales formulaciones de ciclosporinas que sean adecuadas para administración oral, y en particular formulaciones que puedan ser presentadas en forma de cápsulas tales como cápsulas de gelatina blanda y que sean concentrados de emulsión (es decir, soluciones homogéneas que al ser expuestas al agua o a los fluidos gastrointestinales formen una emulsión que tenga un tamaño de partículas de menos de 5 micras), y preferiblemente concentrados de microemulsión que eviten el uso de componentes volátiles tales como etanol y utilicen compuestos que estén Generalmente Reconocidos como Inocuos (GRAS).

Otro problema para hacer formulaciones de ciclosporina es el que radica en la potencial higroscopicidad de las formulaciones. Es claramente importante para la estabilidad de la formulación el reducir la absorción de agua por parte de la formulación. Sin embargo, esto es particularmente importante en el caso en el que la forma de administración es una cápsula de gel blanda, porque si es absorbida agua por la envuelta de la cápsula de gel blanda, la envuelta deviene entonces quebradiza.

Sigue habiendo asimismo necesidad de contar con formulaciones de ciclosporina para administración oral que puedan tener altas concentraciones de ciclosporina (reduciendo con ello el tamaño de cápsula necesario para una dosificación determinada), presenten una alta biodisponibilidad oral y sean estables (y en particular estables contra la precipitación de la ciclosporina) en almacenamiento. Es también deseable que las formulaciones tengan tan pocos componentes como sea posible, lo cual redundará en una facilidad de fabricación.

La presente invención persigue la finalidad de aportar composiciones de ciclosporina que al menos hasta cierto punto satisfagan estas exigencias.

Según la presente invención, se aporta una composición farmacéutica adecuada para administración oral en forma de una solución homogénea que al ser expuesta al agua o a los fluidos gastrointestinales forma una emulsión que tiene un tamaño de partículas de menos de 5 micras, comprendiendo la solución:

- (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de una ciclosporina,
- (b) un vehículo que comprende una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con ácidos grasos que tienen de 8 a 10 átomos de carbono o con mezclas de tales ácidos grasos, constituyendo el monoéster menos de un 60% molar de la mezcla, y
- (c) un agente tensoactivo no iónico que tiene un balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de más de 10.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que el vehículo como el que se define en el anterior punto (b) representa un medio disolvente particularmente bueno para las ciclosporinas, y por consiguiente es posible evitar codisolventes tales como etanol, propilenglicol o sustancias similares. Las composiciones según la presente invención en consecuencia preferiblemente no tienen tales codisolventes, y preferiblemente en particular no contienen etanol.

Sorprendentemente y tomando en consideración la descripción del documento WO 00/33862, según la presente invención se ha descubierto que, siempre que se use un ácido graso de C_8 a C_{10} , puede entonces obtenerse una eficaz

ES 2 285 196 T3

solubilización de la ciclosporina cuando se emplea un contenido de monoéster de menos de un 60%, y preferiblemente de entre un 50 y menos de un 60%. Así, según la presente invención, es la combinación del correcto ácido graso y del correcto contenido de monoéster lo que permite la eficaz solubilización de la ciclosporina. Además, la reducción del contenido de monoéster reduce la higroscopicidad de la formulación.

Las composiciones según la presente invención preferiblemente no contienen apreciables cantidades de agua, es decir que están en sustancia exentas de agua.

Las composiciones según la presente invención presentan una excelente estabilidad en almacenamiento, y pueden alcanzarse altas concentraciones de ciclosporinas en las composiciones.

Las composiciones según la presente invención son mezclas homogéneas que presentan una excelente biodisponibilidad de la ciclosporina *in vivo*.

La ciclosporina es preferiblemente Ciclosporina A. La ciclosporina preferiblemente constituye de un 1 a un 25% en peso de la composición, más preferiblemente constituye de un 5 a un 20% en peso de la composición, aún más preferiblemente constituye de un 10 a un 20% en peso de la composición, y con la máxima preferencia constituye de un 15 a un 20% en peso de la composición. La ciclosporina está presente en la composición de la presente invención en cantidades farmacéuticamente eficaces. Estas cantidades son perfectamente conocidas en la técnica. Por ejemplo, cuando se tratan inflamaciones crónicas o cuando se provoca un efecto inmunosupresor, se prefiere que la dosis diaria vaya desde aproximadamente 3 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg.

El vehículo preferiblemente constituye de un 20 a un 80% en peso de la composición, más preferiblemente constituye de un 35 a un 60% en peso de la composición, y con la máxima preferencia constituye de un 40 a un 55% en peso de la composición. En el vehículo, el monoéster preferiblemente constituye entre un 50 y menos de un 60% molar de la mezcla de mono- y diésteres.

En una realización particularmente preferida, el vehículo consta de una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con los ácidos cáprico y caprílico. En otra realización particularmente preferida, el vehículo consta de una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con ácido caprílico. Están disponibles comercialmente productos adecuados con el nombre de IMWITOR (RTM) 408.

El agente tensoactivo no iónico preferiblemente constituye de un 5 a un 60% en peso de la composición, más preferiblemente constituye de un 20 a un 50% en peso de la composición, y con la máxima preferencia constituye de un 30 a un 40% en peso de la composición.

El Balance Hidrofílico/Lipofílico (HLB) del agente tensoactivo no iónico es de más de 10, más preferiblemente de más 12, y con la máxima preferencia de más de 14.

El agente tensoactivo no iónico debe ser capaz de formar una emulsión estable, preferiblemente una emulsión fina (con un tamaño de partículas de menos de 1 micra), y más preferiblemente una microemulsión, a partir de la composición al ser la misma puesta en contacto con fluido acuoso tal como el que existe en el tracto gastrointestinal.

El agente tensoactivo no iónico es preferiblemente seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de: productos polioxietilénicos de aceites vegetales hidrogenados, aceites de ricino polietoxilados, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, ésteres de ácido graso-sorbitano-polioxietileno y derivados polioxietilénicos de aceite de ricino. Se indican en la Tabla 1 los agentes tensoactivos particularmente preferidos. Pueden también usarse mezclas de estos agentes tensoactivos.

TABLA 1

Nombre Comercial	Descripción
TWEEN(RTM) 20	Monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano
TWEEN (RTM) 40	Monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano
TWEEN (RTM) 60	Monoestearato de polioxietileno (20)

	sorbitano
5 TWEEN (RTM) 80	Monooleato de polioxietileno (20) sorbitano
NIKKOL (RTM) HCO30	PEG-30 aceite de ricino hidrogenado
10 NIKKOL (RTM) HCO40	PEG-40 aceite de ricino hidrogenado
NIKKOL (RTM) HCO50	PEG-50 aceite de ricino hidrogenado
15 NIKKOL (RTM) HCO60	PEG-60 aceite de ricino hidrogenado
CREMOPHORE (RTM) RH40	Polioxietileno 40 aceite de ricino
CREMOPHORE (RTM) RH60	Polioxietileno 60 aceite de ricino
20 CREMOPHORE (RTM) EL35	Polioxietileno 35 aceite de ricino

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden adicionalmente comprender un antioxidante. Este antioxidante, cuando está presente, está preferiblemente presente en una cantidad de un 0,01% a un 2% en peso de la composición, y más preferiblemente de un 0,5 a un 1% en peso de la composición. El antioxidante puede ser cualquier antioxidante adecuado, tal como los que son perfectamente conocidos para los expertos en la materia. Son antioxidantes particularmente preferidos el butilhidroxianisol (BHA), el butilhidroxitolueno (BHT) y el alfa-tocoferol.

Pueden ser opcionalmente añadidos a la composición otros aditivos, excipientes y diluyentes de los que se usan normalmente en las artes farmacéuticas. Éstos incluyen agentes espesantes, agentes dispersantes, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes estabilizadores (incluyendo los estabilizadores del pH) y conservantes. Sin embargo, las composiciones de la presente invención preferiblemente constan tan sólo de los componentes que se definen en la Reivindicación 1, o al menos comprenden al menos un 90%, más preferiblemente al menos un 95%, y más preferiblemente al menos un 98% en peso de los componentes que se definen en la Reivindicación 1.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser presentadas en forma de una solución bebible o de cápsulas duras o blandas. Son particularmente preferidas las formulaciones presentadas en forma de cápsulas blandas. Son también preferidas las cápsulas de gelatina.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser convenientemente preparadas mezclando uniformemente y a fondo el vehículo, la ciclosporina y el agente tensoactivo juntamente a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada, tal como una temperatura de hasta 40°C, hasta ser obtenida una solución transparente, y enfriando luego la composición hasta la temperatura ambiente. Los otros aditivos que se han indicado anteriormente son entonces mezclados a fondo con ello. La ciclosporina permanece en solución y no se cristaliza ni se separa por precipitación.

Las composiciones según la presente invención son preferiblemente para administración a mamíferos, y especialmente a humanos. Se prefiere que las composiciones farmacéuticas de la presente invención sean administradas en forma de cápsulas, en forma oral líquida, en forma de solución bebible o en formas similares. En una realización preferida, la composición está en una forma adaptada para administración oral en forma de dosificación unitaria oral. Las cápsulas, como p. ej. las cápsulas de gelatina blanda o dura, que representan la forma de dosificación oral preferida, son formas de dosificación unitaria especialmente adecuadas para administración oral.

Las formas de dosificación unitaria oral según la presente invención adecuadamente comprenderán de 5 a 400 mg y más preferiblemente de 20 a 200 mg, como p. ej. 25, 50, 100, 125, 150 o 200 mg de ciclosporina. La dosificación del fármaco y el número de veces que el mismo sea administrado al paciente variarán en dependencia de varios factores tales como la edad del paciente, la gravedad del estado del paciente y el historial médico, y serán aspectos a determinar por parte del médico que prescriba el tratamiento.

Cuando la composición de la presente invención se prepara en forma de una cápsula blanda o dura, la composición puede ser encapsulada en una envuelta de gelatina que contenga cualquier plastificante convencional. Son adecuados plastificantes los siguientes: glicerina, sorbitol, propilencarbonato de hexanotriol, hexanoglicol, sorbitanos, éter de alcohol tetrahidrofurfurílico, dietilenglicolmonoetiléter, 1,3-trimetil-2-imidazolidona, dimetilisosorbida y mezclas de éstos. Sin embargo, el plastificante no queda limitado a los que acaban de ser mencionados, y puede usarse cualquier plastificante adecuado.

ES 2 285 196 T3

La encapsulación puede lograrse mediante técnicas estándar que son perfectamente conocidas en la técnica.

Las composiciones según la presente invención presentan una alta solubilidad de la ciclosporina, reduciendo con ello el tamaño de la cápsula o de la otra forma de dosificación unitaria oral. Dichas composiciones también emplean solamente materiales que son GRAS para uso oral.

Se describe a continuación más ampliamente la invención haciendo referencia a los Ejemplos siguientes, entendiéndose que éstos están destinados a ilustrar la invención y de ningún modo limitan el alcance de la misma.

10 Ejemplos

En los ejemplos se usaron los ingredientes que se indican Tabla 2 y en las cantidades que se indican en la misma. Fue disuelta en el vehículo Ciclosporina A, fue añadido el agente tensoactivo, y la mezcla fue mezclada por espacio de un periodo de tiempo de 10 a 30 minutos a temperatura ambiente hasta que la solución llegó a ser homogénea.

La solución se tuvo entonces en almacenamiento durante la noche hasta 24 horas para asegurar que no se produjese cristalización.

TABLA 2

Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
	Peso/mg	Peso/mg	Peso/mg	Peso/mg
Ciclosporina A	100	25	100	100
Mono/diéster de propilenglicol con ácido caprílico (IMWITOR 408)	285	100	285	170
Monoéster de propilenglicol con ácido caprílico (CAPRYOL PGMC)				130
Polioxietileno 35 aceite de ricino (CREMOPHORE EL35)	195		195	180
Monolaurato de polioxietileno 20 sorbitano (TWEEN 20)		80		
Alfa tocoferol			5	
TOTAL	580 mg	205 mg	585 mg	580 mg

ES 2 285 196 T3

Para verificar que se formaba una emulsión, una parte de cada composición fue añadida a 10 partes de agua y agitada lentamente. Se formó una emulsión fina que tenía un tamaño de partículas de menos de 5 micras, y la Ciclosporina A no se separó por precipitación o cristalización.

5 Las composiciones son adecuadas para encapsulación en forma de una cápsula de gelatina dura o blanda.

Ejemplos Comparativos

10 La formulación del Ejemplo 1 fue comparada con ejemplos análogos en los cuales el vehículo era un diéster de propilenglicol con ácidos cáprico/caprílico (MIGLYOL (RTM) 840) (Ejemplo Comparativo 1), una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con ácido láurico (LAUROGLYCOL FCC) (ejemplo Comparativo 2), y una mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos cáprico/caprílico (CAPMUL (RTM) MCM) (Ejemplo Comparativo 3).

15 Las composiciones fueron preparadas mezclando los componentes que se exponen en la Tabla 3 a temperatura ambiente hasta haber quedado formada una solución transparente. Las soluciones resultantes fueron mantenidas a temperatura ambiente por espacio de cuatro semanas, y fueron luego comparadas. Los resultados están indicados en la Tabla 4.

TABLA 3

Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo Comparativo 3
	peso/mg	peso/mg	peso/mg	peso/mg
Ciclosporina A	100	100	100	100
Mono/diéster de propilenglicol con ácido caprílico (IMWITOR 408)	285			
Diéster de propilenglicol con ácidos cáprico/caprílico (MIGLYOL (RTM) 840)		285		
Mono/diéster de propilenglicol con ácido láurico (LAUROGLYCOL FCC)			285	
Mono/diglicéridos de ácidos cáprico/caprílico (CAPMUL (RTM) MCM)				285
Polioxietileno 35 aceite de ricino (CREMOPHORE EL35)	195	195	195	195
Alfa tocoferol	5	5	5	5
TOTAL	585 mg	585 mg	585 mg	585 mg

TABLA 4

Condiciones	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo Comparativo 3
	Observación			
Iniciales	Solución transparente	Solución turbia	Solución transparente	Solución transparente
4 semanas a 25°C	Solución transparente	Precipitación Solución turbia	Solución turbia	Solución turbia
4 semanas a 40°C - 75% HR	Solución transparente	Precipitación Solución turbia	Solución turbia	Solución turbia

Ensayo de higroscopicidad

Los ensayos de higroscopicidad demuestran que mientras que el éster propilenglicólico de ácido graso de C₈ con un contenido de monoéster de aproximadamente un 90% (véase el Ejemplo 8 del documento WO 00/33862) absorbe un 3-4% de humedad de una cápsula de gel blando, un éster propilenglicólico de ácido graso de C₈ con un contenido de monoéster de entre un 50 y un 60% como el que se usa en la presente invención absorbe tan sólo un 1-2% de humedad.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica adecuada para administración oral en forma de una solución homogénea que al ser
5 expuesta al agua o a los fluidos gastrointestinales forma una emulsión que tiene un tamaño de partículas de menos de 5 micras, comprendiendo la solución:

(a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de una ciclosporina,

10 (b) un vehículo que comprende una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con ácidos grasos que tienen de 8 a 10 átomos de carbono o con mezclas de tales ácidos grasos, constituyendo el monoéster entre un 50 y menos de un 60% molar de la mezcla, y

(c) un agente tensoactivo no iónico que tiene un balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de más de 10.

15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la ciclosporina constituye de un 1 a un 25% en peso de la composición.

20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la ciclosporina constituye de un 5 a un 20% en peso de la composición.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el vehículo constituye de un 20 a un 80% en peso de la composición.

25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el vehículo constituye de un 35 a un 60% en peso de la composición.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente tensoactivo no iónico constituye de un 5 a un 60% en peso de la composición.

30 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente tensoactivo no iónico constituye de un 20 a un 50% en peso de la composición.

35 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho vehículo consta de una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con los ácidos capríco y caprílico.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho vehículo consta de una mezcla de mono- y diésteres de propilenglicol con ácido caprílico.

40 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agente tensoactivo no iónico es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de: productos polioxietilénicos de aceites vegetales hidrogenados, aceites de ricino polietoxilados, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, ésteres de ácido graso-sorbitano-polioxietileno, derivados polioxietilénicos de aceite de ricino, y mezclas de los mismos.

45 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el agente tensoactivo no iónico es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano, monooleato de polioxietileno (20) sorbitano, PEG-30 aceite de ricino hidrogenado, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-50 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, polioxietileno 40 aceite de ricino, polioxietileno 60 aceite de ricino, polioxietileno 35 aceite de ricino, y mezclas de los mismos.

50 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un antioxidante.

55 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el antioxidante está presente en una cantidad de un 0,01% a un 2% en peso de la composición.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en la que el antioxidante es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de BHA, BHT y alfa-tocoferol.

60 15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la ciclosporina es Ciclosporina A.

16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, presentada en forma de solución bebible.

65 17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, presentada en forma de cápsula dura o blanda.