



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 539319 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
A61K038/13 A A61K047/14 B  
A61K047/44 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1992.06.23	(73) <i>Titular(es):</i> NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA	CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1991.06.27 GB 9113872		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1993.04.28	(72) <i>Inventor(es):</i> JACKY VONDERSCHER BIRGIT HAUER ARMIN MEINZER ULRICH POSANSKI	FR DE DE DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 1999.12.09	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS DE CICLOSPORINA

(57) *Resumo:*

RESUMO

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA  
 Telef.: 01 888 51 51 / 2 / 3  
 Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66  
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL  
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input type="checkbox"/>		MOD. UTI. <input type="checkbox"/>		MOD. IND. <input type="checkbox"/>		DES. IND. <input type="checkbox"/>		TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>		CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º <input type="text"/>		N.º Objectos <input type="text"/>		N.º Desenhos <input type="text"/>		DATA DO PEDIDO <input type="text"/>		(11) (22)		
REQUERENTE (71) <b>NOVARTIS AG, suíça, com sede em Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel, Suíça</b> (NOME E MORADA)										
CÓDIGO POSTAL <input type="text"/>										
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) <b>BIRGIT HAUER; ARMIN MEINZER; ULRICH POSANSKI,</b> residentes na Alemanha, e <b>JACKY VONDERSCHER,</b> residente em França										
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)										
DATA DO PEDIDO			PAÍS DE ORIGEM			N.º DO PEDIDO				
27.06.91			Reino Unido			9113872				
EPIGRAFE (54) <b>"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CICLOSPORINA"</b>										
RESUMO (max. 150 palavras) (57) <b>Composições farmacêuticas compreendendo uma ciclosporina em formulações galénicas novas para administração oral. As composições compreendem tipicamente uma ciclosporina, 1,2-propilenoglicol uma mistura de mono, di e triglicéridos e um surfactante hidrofílico. Além disso, é proporcionado um óleo de milho glicerol-transesterificado refinado representando uma mistura de mono, di e triglicéridos adequada para as novas formulações. As formas de dosagem incluem em particular formas de dosagem orais.</b>										

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

FIGURA ( para interpretação do resumo)

Sociedade Portuguesa de  
 Propriedade Industrial  
 Rua da Restauração, 365  
 1200-180 Lisboa  
 Tel. 213 400 000  
 Fax 213 400 000  
 E-mail: info@inpi.pt



## DESCRIÇÃO

### "COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CICLOSPORINA"

A presente invenção relaciona-se com formulações galénicas novas, em particular formulações galénicas novas nas quais o ingrediente activo inclui um ou mais membros seleccionados de undecapéptidos cíclicos poli-N-metilados da classe das ciclosporinas – ver e.g. as publicações das patentes da GB nos. 2 222 770 A e 2 228 198 A e seus equivalentes em todo o mundo.

Como discutido nas referidas publicações de patentes da GB, as ciclosporinas apresentam dificuldades altamente específicas em relação à administração em geral e às formulações galénicas em particular, incluindo em particular problemas de biodisponibilidade do fármaco e variabilidade da resposta do paciente à dose.

De modo a resolver estas e outras dificuldades relacionadas, na publicação da patente GB nº. 2 222 770 A, as formulações galénicas são reveladas compreendendo uma ciclosporina como ingrediente activo o qual toma a forma de, *inter alia*, uma microemulsão ou pré-concentrado de microemulsão. Tais composições tipicamente incluem 1) uma fase hidrofílica, 2) uma fase lipofílica e 3) um surfactante. Os componentes da fase hidrofílica especificamente relatados são os produtos conhecidos e disponíveis sob os nomes comerciais Transcutol e Glycofurol assim como 1,2-propilenoglicol. Os componentes da fase lipofílica preferidos são triglicéridos de ácidos gordos de cadeia média tais como os conhecidos e disponíveis comercialmente sob os nomes comerciais Miglyol, Captex, Myritol, Capmul, Captex, Neobee e Mazol,



sendo mais preferido o Miglyol 812. Componentes surfactantes adequados incluem, em particular, produtos da reacção de óleos vegetais naturais ou hidrogenados e etileno glicol tais como os conhecidos e disponíveis comercialmente sob os nomes comerciais Cremophor e Nikkol, sendo os produtos Cremophor RH40 e Nikkol HCO-40 indicados como especialmente preferidos.

A publicação da patente GB nº. 2 228 198 A propõe meios alternativos para afrontar as dificuldades relacionadas com a administração de ciclosporinas. Especificamente revela formulações de base oleosa nas quais o componente oleoso inclui uma combinação de triglicérido e (i) ésteres parciais de glicerol ou (ii) ésteres completos ou parciais de 1,2-propilenoglicol ou (iii) ésteres completos ou parciais de sorbitol. Os produtos conhecidos e disponíveis comercialmente sob o nome comercial de Maisine são propostos como componentes tri e glicérido parcial adequados. As composições reveladas compreendem adicionalmente um componente surfactante, por exemplo Cremophor RH40, mas são preferencialmente livres de quaisquer componentes hidrofílicos tal como etanol. As composições descritas e exemplificadas são livres de tais componentes.

De acordo com a presente invenção foi surpreendentemente descoberto que formulações galénicas de ciclosporina particularmente estáveis possuindo características de biodisponibilidade particularmente interessantes e reduzida variabilidade da biodisponibilidade *inter* e *intra* sujeito podem ser obtidas. Sendo tais composições novas, a presente invenção proporciona no seu aspecto mais vasto:

Uma composição farmacêutica compreendendo uma ciclosporina como ingrediente activo num meio de veículo compreendendo:



- 1) 1,2-propilenoglicol;
  - 2) uma mistura de mono, di e triglicéridos de um ácido gordo  $C_{12}-C_{20}$ , e
  - 3) um surfactante,
- cuja composição é uma microemulsão pré-concentrada.

O termo "composição farmacêutica" tal como aqui utilizado e nas reivindicações que acompanham deve ser entendido como definindo composições nas quais os componentes individuais ou ingredientes são eles próprios farmacêuticamente aceitáveis, e.g. onde é prevista a administração oral, adequados ou aceitáveis para aplicação oral.

As ciclosporinas às quais se aplica a presente invenção são quaisquer das que possuem utilidade farmacêutica, e.g. como agentes imunossuppressores, agentes anti-parasíticos e agentes para a reversão de resistência multi-drogas, tal como conhecido e descrito na técnica, em particular a Ciclosporina A (também conhecida e referida daqui em diante por Ciclosporina), Ciclosporina G, [0-(2-hidroxietil)-(D)Ser]<sup>8</sup>-ciclosporina e [3'-deshidroxi-3'-ceto-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-ciclosporina.

Os componentes (2) nas composições da invenção incluem mono, di e triglicéridos de ácidos gordos  $C_{12}-C_{20}$ , especialmente mono, di e triglicéridos de ácidos gordos  $C_{16}-C_{18}$ . Os ácidos gordos das referidas misturas de mono, di e triglicéridos podem incluir ambos os resíduos saturados e não saturados de ácido gordo. Contudo preferencialmente serão predominantemente compostos de resíduos não saturados de ácido gordo em particular resíduos de ácido gordo não saturado  $C_{18}$ , por exemplo resíduos de ácido linolénico, linoleico e oleico. Adequadamente o componente (2) compreenderá pelo menos 60%, preferencialmente pelo menos 75%, mais preferencialmente 85% ou mais em peso de ácido



gordo não saturado C<sub>18</sub>, e.g. mono, di e triglicéridos de ácido linolénico, linoleico e oleico. Adequadamente incluirão menos de 20%, e.g. ca. 15% ou 10% em peso ou menos, de ácido gordo saturado, e.g. mono, di e triglicéridos de ácido palmítico e esteárico.

Os componentes (2) nas composições da invenção preferencialmente compreenderão predominantemente mono e diglicéridos, e.g. compreenderão pelo menos 50%, mais preferencialmente pelo menos 70%, e.g. 75%, 80%, 85% em peso ou mais de mono e diglicéridos, baseado no peso total do componente (2).

Os componentes (2) nas composições da invenção compreenderão adequadamente desde cerca de 25 a cerca de 50%, preferencialmente desde cerca de 30 até cerca de 40%, e.g. 35 a 40%, de monoglicéridos, baseado no peso total do componente (2).

Os componentes (2) nas composições da invenção compreenderão adequadamente desde cerca de 30 a cerca de 60%, preferencialmente desde cerca de 40 até cerca de 55%, e.g. 48 a 50% de diglicéridos, baseado no peso total do componente (2).

Os componentes (2) nas composições da invenção compreenderão adequadamente pelo menos 5%, e.g. desde cerca de 7,5 até cerca de 15%, e.g. 9 a 12%, em peso de triglicéridos.

Os componentes (2) nas composições da invenção podem ser preparados por mistura de mono, di e triglicéridos individuais em proporções relativas adequadas. Contudo convenientemente incluirão produtos de transesterificação de óleos vegetais, por exemplo óleo de amêndoa, óleo de



amendoim, azeite, óleo de pêsego, óleo de palma ou, preferencialmente, óleo de milho, óleo de girassol ou óleo de açafroa e mais preferencialmente óleo de milho, com glicerol.

Tais produtos da transesterificação são geralmente obtidos por aquecimento do óleo vegetal seleccionado com glicerol, a alta temperatura em presença de um catalisador apropriado sob atmosfera inerte com agitação contínua, e.g. num reactor de aço inoxidável, para efectuar a transesterificação ou glicerólise. Além dos seus componentes mono, di e triglicéridos, tais produtos de transesterificação geralmente incluirão quantidades menores de glicerol livre. A quantidade de glicerol livre presente nos componentes (2) para utilização nas composições da invenção será preferencialmente menor que 10%, mais preferencialmente menos de 5%, ainda mais preferencialmente ca. de 1 ou 2% em peso baseado no peso total do glicerol livre mais os mono, di e triglicéridos.

De preferência algum do glicerol livre é primeiramente removido e.g. por destilação (para dar um "lote substancialmente livre de glicerol"), quando se destina ao fabrico de cápsulas de gelatina mole.

Componentes (2) especialmente adequados para utilização nas composições da invenção incluirão os seguintes componentes nas quantidades indicadas em peso baseado no peso total do componente (2):

Monoglicéridos: 25 ou 30 a 50%, especialmente 30 a 40%.

Diglicéridos: 30 ou 40 a 60%, especialmente 45 a 55%, e.g. 45 a 55%.

Mono mais diglicéridos: >75%, especialmente >80%, e.g. ca. 85%.

Triglicéridos: pelo menos 5%.

Glicerol livre: <5%, preferencialmente <2% ou <1%.



Componentes (2) particularmente adequados para utilização nas composições da invenção são produtos de transesterificação de óleo de milho e glicerol, por exemplo como o disponível comercialmente sob o nome comercial Maisine. Tais produtos são compostos predominantemente por mono, di e triglicéridos de ácido linoleico e oleico conjuntamente com quantidades menores de mono, di e triglicéridos de ácido palmítico e esteárico (o próprio óleo de milho é composto de ca. 56% em peso de ácido linoleico, 30% de ácido oleico, ca. 10% de ácido palmítico e ca. de 3% de constituintes de ácido esteárico). As propriedades físicas do Maisine [disponível na empresa Etablissements Gattefossé, de 36, Chemin de Genas, P.º Box 603, 69804 Saint-Priest, Cedex (France)] são: composição aproximada

glicerol livre	- máx.10% (tipicamente 3,9-4,9% ou, nos lotes "substancialmente livre de glicerol", ca 0,2%)
monoglicéridos	- ca. 35% (tipicamente 30-40% ou, nos lotes "substancialmente livre de glicerol", e.g., 32-36%, e.g. ca 36%)
diglicéridos	- ca. 50% (ou, nos lotes "substancialmente livre de glicerol", ca 46-48%)
triglicéridos	- ca. 10% (ou, nos lotes "substancialmente livre de glicerol", ca 12-15%)
conteúdo em ácido oleico livre	- ca. 1%

Outras características físicas do Maisine são: valor de acidez = máx. ca. 2, n.º. de iodo = ca. 85-105, n.º. de saponificação = ca. 150-175 (Friedler "Lexikon der Hilfsstoffe", 3ª edição revista e aumentada (1989) vol. 2, p. 768). O conteúdo em ácido gordo do Maisine é tipicamente: ácido palmítico – ca. 11%;



ácido esteárico – ca. 2,5%; ácido oleico – ca. 29%; ácido linoleico – ca. 56%; outros – ca. 1,5%.

É especialmente preferido que o componente (2) e.g. um óleo de milho transesterificado com glicerol seja límpido, e.g. após manter-se uma amostra num refrigerador, e.g. entre 2 e 8°C durante 24 horas, a amostra se mantenha límpida à temperatura ambiente 1 hora após ter sido retirada do refrigerador.

De preferencia os componentes (2) têm um baixo conteúdo de ácido gordo saturado. Os componentes (2) que satisfazem esta condição podem, por exemplo, ser obtidos a partir de produtos disponíveis comercialmente, e.g. obtidos deles por métodos tais como técnicas de separação conhecidas na técnica, e.g., procedimentos de congelação associados com técnicas de separação, e.g. centrifugação, para remoção dos componentes do ácido gordo saturado/melhoramento do conteúdo em componentes de ácido gordo não saturado. Tipicamente o conteúdo total em componentes de ácido gordo saturado será <15%, e.g. <10% ou <5% em peso baseado no peso total do componente (2). Uma redução no conteúdo de componentes de ácido gordo saturado na fracção monoglicérica dos componentes (2) pode ser observada após a técnica separativa.

Assim, os componentes (2) contêm preferencialmente menores quantidades de ácidos gordos saturados (e.g. ácidos palmítico e esteárico) e quantidades relativamente maiores de ácidos gordos não saturados (e.g. ácidos oleico e linoleico) do que o material de partida.

Componentes (2) tipicamente preferidos podem de acordo com a realização preferida desta invenção conter:



32-36% de monoglicéridos,  
45-55% de diglicéridos, e  
12-20% de triglicéridos  
em peso baseado no peso total do componente (2).

Características preferenciais adicionais incluem as seguintes:

Conteúdo em ácido gordo determinado como éster metílico por cromatografia

Linoleato de metilo	53-60%
Oleato de metilo	24-34%
Linolenato de metilo	0-3%
Aracato de metilo	0-3%
Palmitato de metilo	6-12%
Estearato de metilo	1-3%
Densidade relativa	0,94-0,96
Valor de hidróxilo	140-210
Valor de iodo	110-120
Valor de peróxido	<4,0
Glicerol livre	<1,0
Valor de acidez máx.	ca. 2
Nº. de saponificação ca.	150-185

Os componentes (2) de acordo com as características delineadas acima são referidos daqui em diante como "óleos de milho glicerol-transesterificados refinados". Os componentes (2) preparados recentemente de acordo com as realizações preferidas têm um aspecto límpido e mantêm-se



límpidos a uma temperatura de armazenagem de 20°C – 25°C durante mais de 20 dias.

Os "óleos de milho glicerol-transesterificados refinados" têm sido especialmente propostos para a preparação de composições desta invenção. Também podem ter utilização para a solubilização de outros agentes activos e possuem a vantagem de permanecerem estáveis, e.g. límpidos, durante um longo período.

Os componentes (3) nas composições da invenção possuem preferencialmente um HLB de pelo menos 10.

Exemplos de componentes (3) adequados nas composições da invenção são:

3.1 Produtos da reacção de um óleo de rícino natural ou hidrogenado e óxido de etileno. Tais produtos podem ser obtidos de forma conhecida, e.g. por reacção de um óleo de rícino natural ou hidrogenado com óxido de etileno, e.g. numa relação molar de desde cerca 1:35 até cerca de 1:60, com remoção opcional do componente polietilenoglicol do produto, e.g. de acordo com os métodos revelados nas Auslegeschriften 1,182,388 e 1,518,819 alemãs. Especialmente adequados são os vários tensoactivos disponíveis sob o nome comercial Cremophor. Particularmente adequados são os produtos Cremophor RH 40 possuindo um número de saponificação de ca. 50-60, um número de acidez <1, um número de iodo <1, um teor de água (Fischer) <2%, um  $n_p^{60}$  de ca. 1,453 – 1,457 e um HLB de ca. 14 – 16; Cremophor RH 60 possuindo um número de saponificação de ca. 40-50, um número de acidez <1, um número de iodo <1, um teor de água (Fischer) de 4,5-5,5%, um  $n_p^{25}$  de ca. 1,453 – 1,457 e um HLB de ca. 15 – 17; e Cremophor EL possuindo



um peso molecular (por osmometria de vapor) de ca. 1630, um número de saponificação de ca. 65-70, um número de acidez de ca. 2, um número de iodo ca. 28-32, e um  $n_p^{25}$  de ca. 1,471 (c.f. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe", 3ª edição revista e aumentada (1989), vol 1, p. 326). Também adequados para utilização nesta categoria são os vários tensoactivos disponíveis sob o nome comercial Nikkol (e.g. Nikkol HCO-40 e HCO-60), Emulgin (e.g. Emulgin RO40), Mapeg (e.g. Mapeg CO-40h) e Incrocas (e.g. Incrocas 40) (c.f. Fiedler). O referido produto Nikkol HCO-60 é um produto da reacção de óleo de rícino hidrogenado e óxido de etileno exibindo as seguintes características: valor de acidez ca. 0,3; número de saponificação de ca. 47,4; valor de hidroxilo de ca. 42,5; pH (5%) de ca. 4,6; cor APHA = ca. 40; p.f. = 36,0°C; ponto de congelação = ca. 32,4°C; teor de água (% , KF) = 0,03.

3.2 Ésteres de polioxietileno-sorbitano de ácido gordo, e.g. ésteres mono e tri laurilo, palmitilo, estearilo e oleílo, e.g. do tipo conhecido e disponível sob o nome comercial Tween (c.f. Fiedler, loc. cit. p. 1300-1304) incluindo os produtos Tween

20 [monolaureato de polioxietileno(20)sorbitano]

21 [monolaureato de polioxietileno(4)sorbitano]

40 [monopalmitato de polioxietileno(20)sorbitano ]

60 [monoestearato de polioxietileno(20)sorbitano ]

65 [triestearato de polioxietileno(20)sorbitano ]

80 [monooleato de polioxietileno(20)sorbitano ]

81 [monooleato de polioxietileno(5)sorbitano ]

85 [trioleato de polioxietileno(20)sorbitano ]

Produtos especialmente preferidos para utilização nas composições da invenção são os produto acima Tween 40 e Tween 80.



- 3.3 Ésteres polioxietileno de ácido gordo, por exemplo ésteres polioxietileno de ácido esteárico do tipo conhecido e comercialmente disponível sob o nome registado Myrj (c.f. Fiedler, loc. cit., 2, p. 834-835); um produto desta classe especialmente preferido para utilização nas composições da invenção é o produto Myrj 52 possuindo um  $D^{25} = \text{ca. } 1,1$ . p.f. = ca.40-44°C um valor HLB = ca. 16,9, um valor de acidez = ca. 0-1 e um n°. de saponificação = ca. 25-35.
- 3.4 Co-polímeros de polioxietileno-polioxipropileno e co-polímeros em bloco, e.g. do tipo conhecido e comercialmente disponíveis com os nomes comerciais Pluronic, Emkalix e Polaxamer (c.f. Fiedler, loc. cit., 2, p. 959). Um produto desta classe especialmente preferido para utilização nas composições da invenção é o produto Pluronic F68, possuindo um p.f. = ca. 52°C e um peso molecular de ca. 6800-8975.
- 3.5 Sulfossuccinato de dioctilo ou succinato de di-[2-etilhexilo] (c.f. Fiedler. loc. cit., 1, 107-108).
- 3.6 Fosfolípidos, em particular lecitinas (c.f. Fiedler, loc. cit., 2, p. 943-944). Lecitinas adequadas para utilização nas composições da invenção incluem, em particular, lecitinas de soja.
- 3.7 Ésteres mono e di propilenoglicol de ácidos gordo tais como dicaprilato de propilenoglicol (também conhecido e disponível comercialmente sob o nome comercial Miglyol 840), dilaurato de propilenoglicol, hidroxiestearato de propilenoglicol, isoestearato de propilenoglicol, laurato de propilenoglicol, ricinoleato de propilenoglicol, estearato de propilenoglicol e outros (c.f. Fiedler, loc. cit., 2, 808-809).



### 3.8 Laurilsulfato de sódio

Para utilização em relação à presente invenção, os componentes agrupados sob (3.1) acima são os mais preferidos.

Os componentes (1), (2) e (3) estão presentes nas composições da invenção em proporções relativas de tal modo que a composição é um "pré-concentrado para microemulsão", i.e. possuindo as características de um sistema "pré-concentrado para microemulsão" como descrito na publicação da patente GB n.º. 2 222 770 A nas páginas 11 a 12, o conteúdo das quais, para o propósito de definir tais sistemas, é aqui incorporado por referência. As composições da invenção são assim "pré-concentrados para microemulsão", em particular do tipo que proporciona microemulsões O/A (óleo em água). A presente invenção deve também ser interpretada como incluindo composições compreendendo os componentes (1), (2) e (3) conjuntamente com (4) água e que são microemulsões.

Tal como também indicado na publicação da patente GB n.º. 2 222 770 A a fase hidrofílica dos sistemas pré-concentrados para microemulsão, i.e. o componente (1) nas composições da presente invenção pode incluir um ou mais ingredientes adicionais como componentes da fase hidrofílica, por exemplo alcanóis inferiores (e.g. C<sub>1-5</sub>), em particular etanol. Tais componentes estarão geralmente presentes em substituição parcial do componente (1). Apesar de a utilização de etanol nas composições da presente invenção não ser essencial, descobriu-se ter vantagens particulares quando as composições se destinam a ser manufacturadas sob a forma de cápsulas de gelatina mole, e.g. como meio de melhorar as características de armazenamento, em particular para reduzir o risco de precipitação da ciclosporina após os procedimentos de encapsulação. Assim, a



estabilidade no armazenamento pode ser alongada empregando um álcool inferior como ingrediente adicional na fase hidrofílica.

Adequadamente os componentes da fase hidrofílica, i.e. o componente (1), 1,2-propilenoglicol, ou o componente (1) mais qualquer co-componente(s) da fase hidrofílica, e.g. etanol, estarão presentes nas composições da invenção numa quantidade de 1,0 ou 2,5 até 50%, preferencialmente de 5 a 40%, mais preferencialmente de 10 a 35%, e.g. acima de 15%, e.g. desde cerca de 20 até cerca de 30% em peso baseado no peso total do componente(s) da fase hidrofílica mais os componentes (2) e (3).

Quando é empregue um co-componente da fase hidrofílica, o co-componente, e.g. etanol, está adequadamente presente numa quantidade até 20%, preferencialmente até 10 ou 15%, e.g., desde cerca de 5 até 10 ou 15% em peso baseado no peso total da composição. Tal co-componente está assim adequadamente presente numa quantidade desde cerca de 25 até 75% em peso baseado no peso total dos componentes da fase hidrofílica (e.g. 1,2-propilenoglicol mais etanol) mais preferencialmente está presente numa quantidade inferior a 50%, e.g. de 25 a 50%, por exemplo cerca de 30, 40 ou 50%.

O componente (2) estará adequadamente presente nas composições da invenção numa quantidade desde 5 a 65%, preferencialmente desde 15 a 45%, mais preferencialmente desde 20 a 40%, e.g. desde cerca de 25 a cerca de 35%, baseado no peso total do componente(s) da fase hidrofílica mais os componentes (2) e (3).



O componente (3) estará adequadamente presente nas composições da invenção numa quantidade desde 25 a 75%, preferencialmente desde 30 a 60%, e.g. desde cerca 55 a cerca de 60%, baseado no peso total do componente(s) da fase hidrofílica mais os componentes (2) e (3).

As composições da invenção incluirão adequadamente desde cerca de 1 ou 2 até 30%, preferencialmente desde 5 até 20 ou 25%, mais preferencialmente desde 7,5 até 15%, e.g. cerca de 10% em peso de ciclosporina baseado no peso total da composição.

A acompanhante Figura I representa um registo de três entradas para as concentrações relativas dos componentes da fase hidrofílica, i.e. 1,2-propilenoglicol, componente (2), e.g. "óleo de milho transesterificado com glicerol e refinado", e componente (3), e.g. Cremophor RH40, em composições de acordo com a invenção e incluindo 10% de ciclosporina (e.g. Ciclosporina) em peso. As concentrações relativas dos componentes veículo aumentam nas direcções indicadas pelas setas de 0 a 100%.

Para composições de acordo com a presente invenção a proporção relativa do(s) componente(s) da fase hidrofílica, componente (2) e componente (3) situar-se-à adequadamente dentro da área sombreada X. As composições assim definidas são pré-concentrados para microemulsões de elevada estabilidade, capazes com a adição de água, de proporcionar microemulsões possuindo um tamanho médio de partículas de  $<1500\text{\AA}$  e estáveis durante períodos superiores a 24 horas. Em contraste as composições nas regiões A, B e C dão sistemas aquosos sujeitos a (A) descoloração, (B) separação de fases e (C) turbidez, respectivamente. As composições de acordo com a invenção



compreendendo componente(s) da fase hidrofílica e componentes (2) e (3) em proporções relativas como definido pela linha X na Fig. I são assim especialmente preferidas.

No caso em que o componente 1,2-propilenoglicol é parcialmente substituído por etanol como descrito acima, a área X da Fig. I é desviada ligeiramente para cima no registo, i.e. na direcção da concentração mais elevada do componente (3). Contudo o desvio representa um deslocamento para cima de só uns poucos por cento e não altera substancialmente o registo obtido.

As composições da invenção mostram boas características de estabilidade, e.g. como indicado por testes padrão de estabilidade, e.g. possuindo uma estabilidade no armazenamento de até três anos, e mais longa.

As composições de acordo com a presente invenção podem também incluir aditivos ou ingredientes adicionais, por exemplo [e.g. antioxidantes palmitato de ascorbilo, hidroxí anisolo de butilo (BHA), hidroxí tolueno de butilo (BHT) e tocoferóis, e.g.  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E)] e/ou agentes preservantes, e.g. numa quantidade desde cerca de 0,05 a 1% em peso baseado no peso total da composição, ou edulcorantes ou aromatizantes, e.g. numa quantidade até cerca de 2,5 ou 5% em peso baseado no peso total da composição.

Observou-se que as composições de acordo com a presente invenção exibem propriedades vantajosas quando administradas oralmente, e.g. em termos de consistência e elevado nível de biodisponibilidade conseguido como indicado em testes padrão de biodisponibilidade e.g. em pacientes saudáveis utilizando um "kit" monoclonal específico para determinar os níveis de



ciclosporina, e.g. como descrito nos Exemplos que se seguem. Em particular as composições de acordo com a presente invenção proporcionam uma forma de administração oral melhorada para as ciclosporinas (e.g. Ciclosporina) porque exibe uma ausência de interacção alimentar, que observámos com a forma oral de Ciclosporina disponível comercialmente especialmente com comida rica em gordura. Além disso, a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos inter-sujeito e intra-sujeito podem ser significativamente mais baixos com as composições de acordo com a presente invenção do que com a forma oral comercial de Ciclosporina. Especificamente a diferença entre os parâmetros farmacocinéticos com ingestão de comida e sem ingestão de comida, ou mesmo entre absorção diurna e absorção nocturna, podem ser eliminadas administrando a composição de acordo com a presente invenção. Assim, com as composições novas de acordo com a presente invenção os parâmetros farmacocinéticos, e.g. absorção e níveis sanguíneos, tornam-se surpreendentemente mais previsíveis e esta nova forma galénica pode eliminar problemas na administração com absorção errática de Ciclosporina. Adicionalmente a composição de acordo com a presente invenção, pode exibir uma biodisponibilidade melhorada em pacientes tendo uma absorção deficiente, e.g. pacientes com fígado transplantado ou pacientes pediátricos. Em particular, observou-se que tais composições são compatíveis com materiais tensioactivos, e.g. sais biliares, presentes no trato gastrointestinal. Quer dizer, são totalmente dispersíveis em sistemas aquosos incluindo tais tensioactivos naturais e são assim capazes de proporcionar sistemas de microemulsões *in situ* que são estáveis e não exibem precipitação da ciclosporina ou outras disrupções da boa estrutura das partículas. As funções de tais sistemas na administração oral mantém-se independente de e/ou não comprometida pela presença ou ausência relativas de sais biliares em qualquer momento particular ou em qualquer indivíduo.



As composições da invenção são bem toleradas, e.g. como indicado por testes clínicos ao longo de 4 semanas.

As composições de acordo com a presente invenção serão preferencialmente compostas em formas de dosagem unitária, e.g. enchimento de invólucros de cápsulas administráveis oralmente, e.g. invólucros de cápsulas de gelatina mole ou rígida, mas se desejado pode ser em forma de solução bebível. Quando as composições são em forma de dosagem unitária, cada unidade de dosagem adequadamente conterà entre 10 e 200 mg de ciclosporina, mais adequadamente entre 10 e 150 mg, e.g. 15, 20, 25, 50 ou 100 mg de ciclosporina. Tais formas de dosagem unitária são adequadas para administração 1x, 2x ou 3x, até 5x por dia (e.g. dependendo do particular propósito da terapia, a fase da terapia, etc.).

Alternativamente as composições de acordo com a presente invenção adequadas para administração oral podem incluir (4) água ou qualquer outro sistema aquoso, para proporcionar sistemas em microemulsão adequados para beber.

Em adição ao precedente a presente invenção também proporciona um processo para a produção de uma composição farmacêutica como acima definida, cujo processo compreende a junção de um componente (1), de um componente (2) e de um componente (3) como aqui definidos em mistura íntima e, quando requerido transformar a composição obtida em formas de dosagem unitária, por exemplo enchendo com tal composição gelatina, e.g. gelatina mole ou rígida, cápsulas..



Numa realização mais particular a presente invenção proporciona um processo para a produção de uma composição farmacêutica como aqui definido na forma de "pré-concentrado para microemulsão" ou microemulsão, cujo método compreende a junção de um componente (1), de um componente (2) e de um componente (3), opcionalmente em conjunto com componentes adicionais ou aditivos, em particular com um co-componente da fase hidrofílica, por exemplo etanol, em mistura íntima numa proporção dos componentes (1), (2) e (3), tal que se obtém um pré-concentrado para microemulsão e, quando requerido, compor a composição obtida em formas de dosagem unitária ou combinando a composição obtida referida com água suficiente ou meio solvente aquoso suficiente para se obter uma microemulsão.

Os exemplos que se seguem são ilustrativos de composições de acordo com a invenção, em formas de dosagem unitária, adequados para utilização, e.g. na prevenção da rejeição de transplantes ou para o tratamento de doenças autoimunes, na administração de 1 a 5 doses unitárias/dia. Os exemplos são descritos com particular referência à Ciclosporina. Contudo composições equivalentes podem ser obtidas empregando qualquer outra ciclosporina, em particular [0-(2-hidroxiethyl)-(D)-Ser]<sup>8</sup>-Ciclosporin (daqui em diante referida como Composto Z).

### **EXEMPLO 1:**

Preparação de "óleo de milho transesterificado com glicerol, refinado".

O óleo de milho transesterificado com glicerol substancialmente livre de glicerol (se necessário após aquecimento para dar uma mistura límpida) é lentamente arrefecido até à temperatura de +20°C e mantido a esta temperatura

durante uma noite. Num primeiro passo de centrifugação, com uma aceleração de 12000 G e um fluxo de 103 kg/h numa centrifuga de fluxo contínuo, são obtidas uma fase líquida (62 kg/h) e uma fase contendo sedimento (41kg/h). A fase líquida é lentamente arrefecida até +8°C e mantida a esta temperatura durante a noite. Num segundo passo de centrifugação a uma aceleração de 12000 G e um fluxo de 112 kg/h são obtidas uma fase líquida (76,2 kg/h) e uma fase contendo sedimento (35,8 kg/h). A fase líquida é "óleo de milho transesterificado com glicerol refinado". Alternativamente um produto melhorado pode ser obtido efectuando a centrifugação em três passos, e.g. a +20°C, +10°C e +5°C.

O processo é caracterizado por uma ligeira redução na percentagem do componente monoglicérido no óleo de milho transesterificado com glicerol refinado em comparação com o material de partida (e.g. 35,6% comparado com 38,3%).

Uma análise comparativa típica entre a solução com sedimento e a solução límpida é a que se segue:

<b>Composto</b>	<b>Sedimento (%)</b>	<b>Solução límpida (%)</b>
1. Monopalmitato	19,1	3,4
2. Monolinoleato + monooleato	23,4	27,0
3. Monoestearato	5,7	<2
4. Dilinoleato + dioleato	35,4	44,7
5. Outros diglicéridos	7,7	10,4
6. Triglicéridos	8,7	12,5

O conteúdo típico dos componentes no produto refinado obtido a partir destas preparações são listados na Tabela seguinte:

**COMPOSIÇÃO DOS COMPONENTES (% p/p)**

Componentes	óleo de milho transesterificado com glicerol, refinado
Glicéridos: mono	33,3
di	52,1
tri	14,6
<b>Ácidos gordos:</b>	
ácido palmítico (C16)	7,8
ácido esteárico (C18)	1,7
ácido oleico (C18:1)	31,6
ácido linoleico (C18:2)	57,7
Conteúdo em glicerol	<1%

**EXEMPLO 2:**

Preparação para formas de dosagem unitária

<b>COMPONENTE</b>	<b>QUANTIDADE (mg/cápsula)</b>
Ciclosporina, e.g. Ciclosporina	100
1) 1,2-propilenoglicol	200
2) óleo refinado	320
3) Cremophor RH40	<u>380</u>



Total 1000

A ciclosporina é dissolvida em (1) com agitação à temperatura ambiente e (2) e (3) são adicionados à solução obtida novamente com agitação. Com a mistura obtida enchem-se cápsulas de gelatina rígida tamanho 1 e selam-se e.g. utilizando a técnica "Quali-Seal".

Composições compreendendo 50 e 100 mg de Ciclosporina, são preparadas de modo análogo empregando os ingredientes indicados a seguir nas quantidades indicadas.

Neste Exemplo, óleo refinado = "óleo de milho transesterificado com glicerol, refinado" como descrito no Exemplo 1 ou Maisine, e.g. Maisine substancialmente livre de glicerol.

COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO 100 mg de ciclosporina, e.g. Ciclosporin

COMPOSIÇÃO	2	3	4	5	6
COMPONENTE	QUANTIDADE (mg/cápsula)				
1) 1,2-propilenoglicol	200	270	180	180	90
2) óleo refinado	350	180	180	360	360
3) Cremophor RH40	350	450	540	360	450

COMPOSIÇÃO	7	8	9	10
COMPONENTE	QUANTIDADE (mg/cápsula)			
1) 1,2-propilenoglicol	150	100	200	200
1a) etanol	100	100	100	100
2) óleo refinado	345	320	320	290

3) Cremophor RH40	405	380	380	360
-------------------	-----	-----	-----	-----

COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO 50 mg de Ciclosporina

COMPOSIÇÃO	A	B	C	D	E	F
COMPONENTE	QUANTIDADE (mg/cápsula)					
1) 1,2-propilenoglicol	100	135	45	90	100	50
1a) etanol						50
2) óleo refinado	160	90	180	180	67	160
3) Cremophor RH40	190	225	225	180	167	190

Como indicado acima composições equivalentes podem ser feitas contendo Composto Z em vez de Ciclosporina. Assim, a composição D pode ser feita contendo 50 mg de Composto Z em vez de Ciclosporina.

**EXEMPLO 3: Biodisponibilidade em cães**

As propriedades biofarmacêuticas das composições de acordo com a presente invenção foram comparadas com as cápsulas de gelatina mole de Ciclosporina comercializadas. As formas foram comparadas após administração oral a 12 cães belga machos num padrão cruzado. O perfil farmacocinético da Ciclosporina foi determinado no sangue total ao longo de 24 horas. Determinaram-se as áreas sob a curva de concentração no sangue *versus* tempo (AUC),  $C_{m\acute{a}x}$  e  $T_{m\acute{a}x}$

Formas: Dose de 100 mg de Ciclosporina/cão



Composição X (forma comercial, cápsula de gelatina mole)

Ciclosporina	100 mg
Labrafil	300 mg
Etanol	100 mg
Óleo de milho	416 mg
	_____
Total	926 mg/dosagem

Composição I de acordo com a presente invenção (cápsula de gelatina mole):

Ciclosporina	100 mg
1) 1,2-propilenoglicol	75 mg
1a) etanol	150 mg
2) óleo de milho transesterificado com glicerol, refinado	345 mg
3) Cremophor RH40	405 mg
	_____
Total	1075 mg/dosagem

Administração do fármaco:

10 cães beagle machos pesando cerca de 12 kg completaram o ensaio com sucesso. Vinte horas antes da administração do fármaco a comida foi retirada mas permitiu-se aos animais livre acesso a água até ao início da experiência. As formas de dosagem foram administradas aos animais por gavagem, de manhã cedo (aprox. 8.00 h), seguidas por 20 mL de solução de NaCl a 0,9%. Três horas após a administração, permitiu-se aos animais livre acesso a água e comida. Um período de limpeza de uma semana foi necessário entre 2

administrações ao mesmo animal.

Amostragem de sangue:

Foram colhidas amostras de 2 mL de sangue (ou 5 mL para as amostras branco) da veia cefálica (antebraço) com uma agulha estéril (diâmetro ca. 1,2 mm) e recolhidas para tubos de plástico de 5 mL contendo EDTA a -15 min., 30 min., 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração oral do fármaco. As amostras de sangue foram armazenadas a ca. -18°C até ao ensaio do fármaco. As amostras de sangue foram analisadas por radioimunoensaio (RIA) específico para a Ciclosporina. A concentração mediana de Ciclosporina nos cães foi registada na Figura II apenas. As áreas sob as curvas de concentração de fármaco no sangue versus tempo (AUC) foram calculadas utilizando a regra trapezoidal. Uma análise de variância (CV) foi efectuada e as AUC, C<sub>máx</sub> e T<sub>máx</sub> foram comparadas estatisticamente pelo teste de Tukey. Os resultados obtidos são mostrados na tabela seguinte.

Composição	AUC <sub>0-24 h</sub>		C <sub>máx</sub>		T <sub>máx</sub>	
	Média	CV	Média	CV	Média	CV
	[ng.h/mL]	[%]	[ng/mL]	[%]	[h]	[%]
X	6695	27	1053	25	1.3	20
I	10064	24	1539	18	1.6	29

O comportamento e o peso corporal dos animais foram controlados durante o estudo. Não foi detectada perda de peso corporal.

Conclusão: A composição de acordo com a presente invenção



(composição I) tem uma biodisponibilidade significativamente mais elevada (factor 1,5) do que a cápsula de gelatina mole de Ciclosporina comercial.

A Figura II mostra as concentrações médias de Ciclosporina no sangue total como determinado por um RIA monoclonal específico após administração oral única da Composição X e da Composição I cada uma numa dosagem de 100 mg. A concentração no sangue (em ng/mL) está registada verticalmente e o tempo horizontalmente.

#### **EXEMPLO 4: Biodisponibilidade em seres humanos**

A biodisponibilidade da Ciclosporina é comparada como determinável após administração da cápsula de gelatina mole de Ciclosporina comercial e de uma composição de acordo com a presente invenção.

Forma administrada; 100 mg de Ciclosporina por cápsula.

#### **Composição X** (forma comercial, cápsula de gelatina mole)

Ciclosporina	100 mg
Labrafil	300 mg
Etanol	100 mg
Óleo de milho	426 mg
	_____
Total	926 mg/cápsula

Composição Nº. 8 (de acordo com o Exemplo 2 contendo "óleo de milho transesterificado com glicerol, refinado") numa cápsula de gelatina mole.



Método:

Quarenta e oito sujeitos macho saudáveis completaram o estudo. Cada um dos participantes recebeu quatro das oito administrações (duas doses de composição 8 e as mesmas duas doses de composição X).

Os participantes foram aleatoriamente distribuídos pelos dois subgrupos consistindo de vinte e quatro sujeitos cada de acordo com um padrão paralelo. Os sujeitos no Grupo I receberam doses de 200 mg e de 600 mg de Ciclosporina e os sujeitos do Grupo II receberam 400 mg e 800 mg.

Em cada um dos dois grupos o ensaio foi conduzido na base de um padrão cruzado de 4 vias equilibrado com um período de limpeza de duas semanas entre cada tratamento.

As amostras de sangue para determinação da Ciclosporina no sangue total foram tomadas 1 minuto antes da toma do fármaco e depois 15 min., 30 min., 45 min., 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 3,5 h, 4 h, 4,5 h, 5 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h, 28 h, 32 h, 36 h, 40 h e 48 h após a toma do fármaco.

As concentrações individuais de Ciclosporina no sangue total foram determinadas para cada amostra de sangue por um método RIA específico.

O limite de quantificação foi de 12,5 ng/mL.

A concentração no sangue e correspondentes valores de  $AUC_{(0-48\text{ h})}$  de Ciclosporina foram significativamente mais elevados após administração de Composição 8 do que após administração de Composição X em todas as

quantidades de dosagem. O pico das concentrações ( $C_{m\acute{a}x}$ ) dos n\^iveis de dosagem de 200 mg, 400 mg e 600 mg apareceram algo mais cedo ap\^os administra\c{c}\~ao da Composi\c{c}\~ao 8 (ver tabela seguinte).

Tabela: Biodisponibilidade de Ciclosporina em seres humanos

Valores m\^edios ( $\pm$ SD) de  $AUC_{(0-48\ h)}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  e  $T_{m\acute{a}x}$  ap\^os administra\c{c}\~ao oral \^unica de diferentes dosagens de Composi\c{c}\~ao X e Composi\c{c}\~ao 8.

Forma	$AUC_{(0-48\ h)}$ [ng.h/mL]	$C_{m\acute{a}x}$ [ng/mL]	$T_{m\acute{a}x}$ [h]
200 mg Comp. X	2028 $\pm$ 608	558 $\pm$ 228	2,1 $\pm$ 0,7
200 mg Comp. 8	3468 $\pm$ 1000	1025 $\pm$ 218	1,5 $\pm$ 0,4
400 mg Comp. X	3326 $\pm$ 1115	785 $\pm$ 252	2,1 $\pm$ 0,9
400 mg Comp. 8	6944 $\pm$ 1468	1557 $\pm$ 286	1,4 $\pm$ 0,4
600 mg Comp. X	4501 $\pm$ 1217	917 $\pm$ 236	2,3 $\pm$ 1,0
600 mg Comp. 8	9689 $\pm$ 2282	1812 $\pm$ 400	1,7 $\pm$ 0,6
800 mg Comp. X	5209 $\pm$ 1554	1045 $\pm$ 264	2,4 $\pm$ 1,0
800 mg Comp. 8	12162 $\pm$ 3059	2143 $\pm$ 576	2,1 $\pm$ 0,8

Baseado nos valores das rela\c{c}\~oes m\^edias de  $AUC_{(0-48\ h)}$  a biodisponibilidade relativa da Composi\c{c}\~ao 8 vs Composi\c{c}\~ao X foi estimada entre 170% e 233%, dependendo da dose administrada (ver tabela seguinte).

Tabela: Biodisponibilidade relativa de Composição 8 vs Composição X

Dose de [mg]	Relação média de $AUC_{(0-48\ h)}$ Comp.8 vs Comp. X	Factor de Conversão: Comp. X vs Comp. 8
200	1,70	0,59
400	2,09	0,48
600	2,15	0,47
800	2,33	0,43

Conclusão: A composição de acordo com a presente invenção (Composição 8) possui uma biodisponibilidade significativamente mais elevada em seres humanos de pelo menos um factor de 1,7 quando comparada com a forma comercial (Composição X).

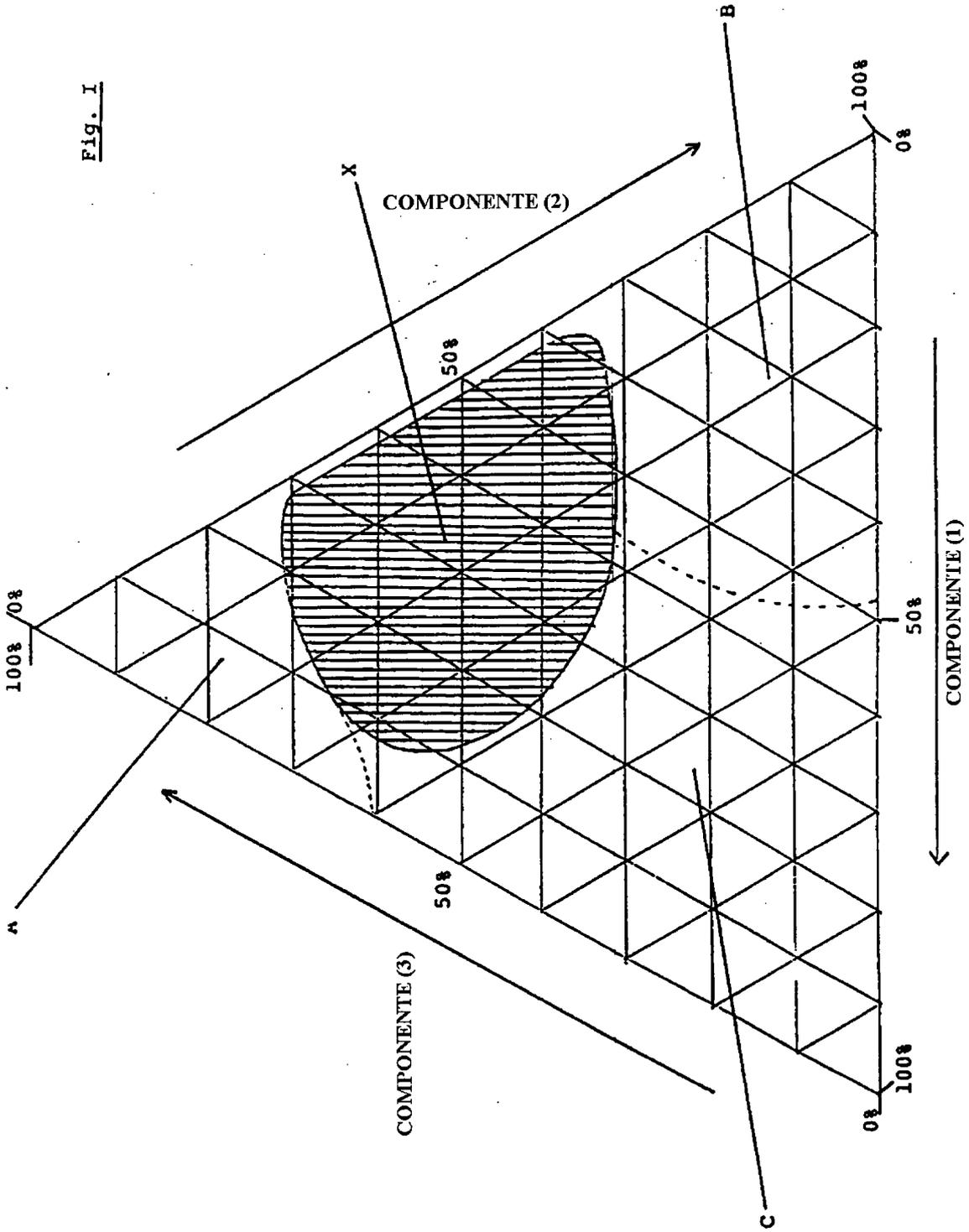
A Figura III apenas proporciona um registo gráfico dos valores médios de  $AUC_{(0-48\ h)}$  da Composição X (triângulos claros) *versus* os da composição 8 (círculos escuros). Os valores de AUC (em ng.h/mL) de Ciclosporina verticalmente e a dose horizontalmente como obtidos do Exemplo 4.

A extensão da absorção da Composição 8 (em termos de valores de  $AUC_{(0-48\ h)}$ ) pareceu ser independente da dose, enquanto que a extensão da absorção da Composição X declinou com doses aumentadas (ver Figura III).

Lisboa, 17 de Fevereiro de 2000



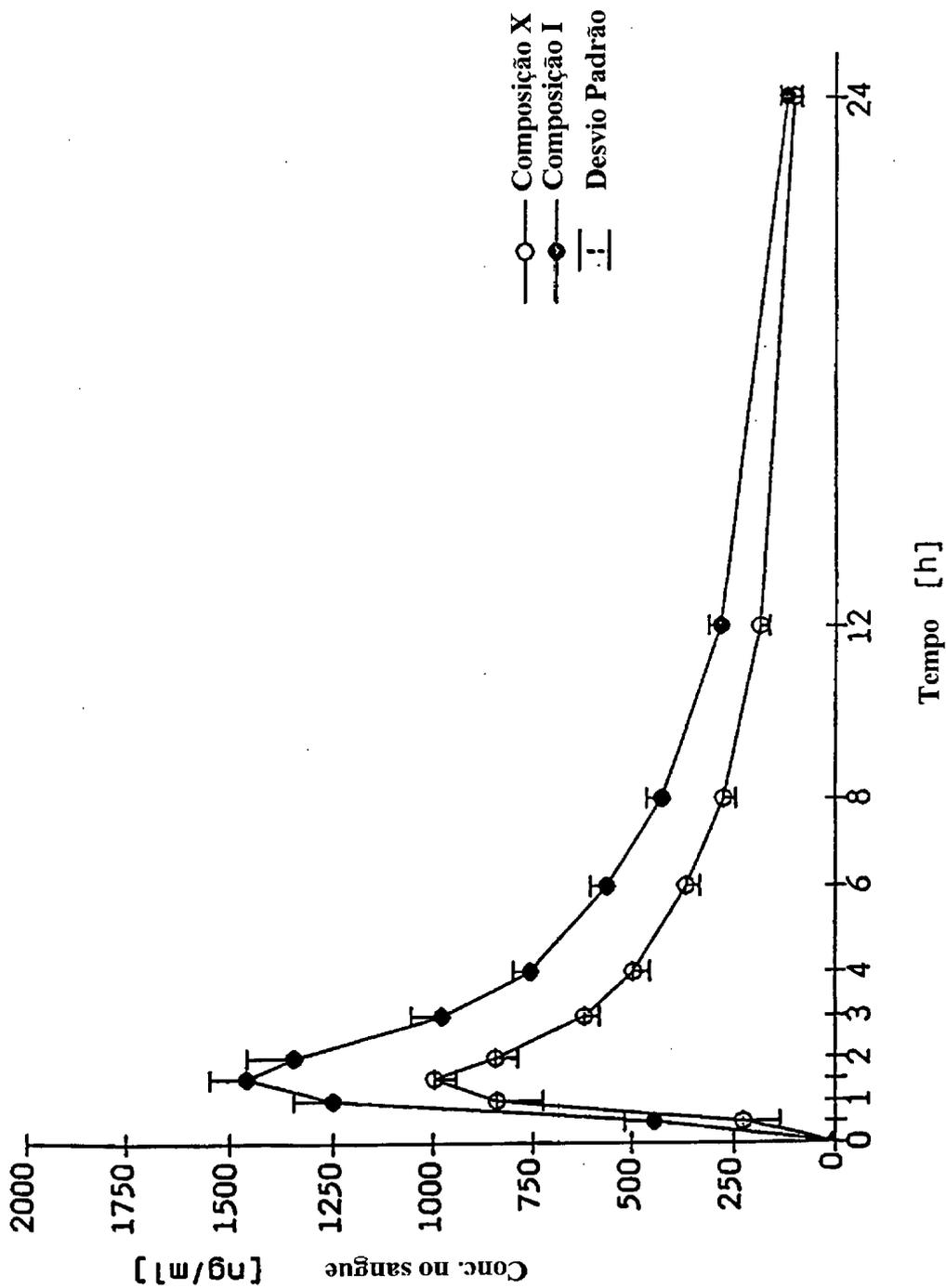
JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA



Handwritten marks or scribbles at the top of the page.

Handwritten signature or initials.

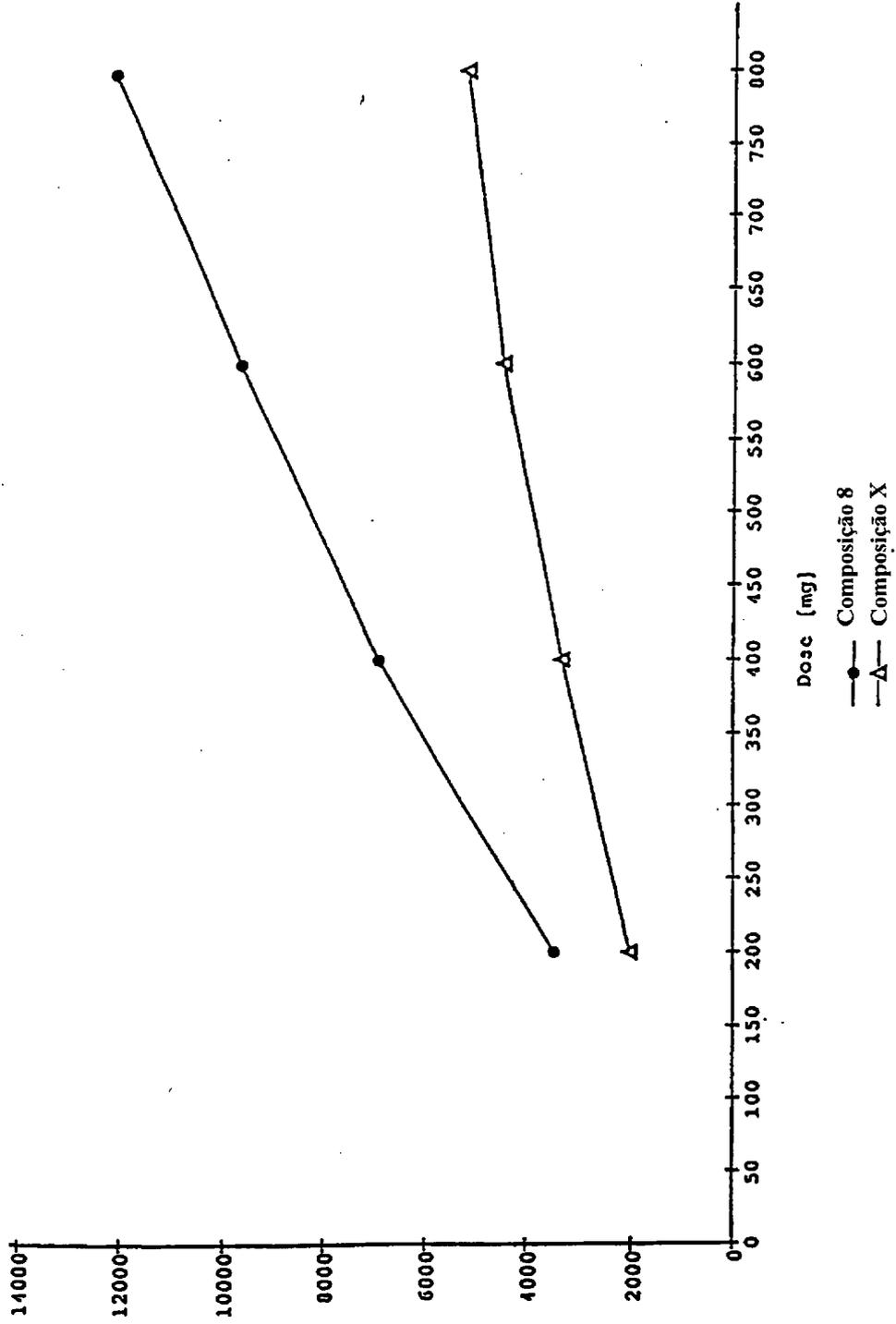
Fig. II



111

Fig. III

Valores AUC (0-484) médios de ciclosporina Depois de Doses Oraís Únicas de Composição X e de Composição 8



## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo uma ciclosporina como ingrediente activo num meio de veículo compreendendo:

- 1) 1,2-propilenoglicol
- 2) uma mistura de mono, di e triglicéridos de ácido gordo  $C_{12}$ - $C_{20}$ , e
- 3) um surfactante,

cuja composição é uma pré-concentrado para microemulsão.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (2) compreende ácidos linolénico, linoleico e oleico.

3. Composição de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que o componente (2) compreende um produto de transesterificação de um óleo vegetal.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o óleo vegetal é óleo de milho.

5. Composição de acordo com as reivindicações 3 ou 4, em que o óleo vegetal é transesterificado com glicerol.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 5 em que o conteúdo em glicerol livre é inferior a 1%.



7. Composição de acordo com as reivindicações 5 ou 6, em que o componente (2) compreende Maisine.

8. Composição de acordo com as reivindicações 5 ou 6, em que o componente (2) compreende um refinado de óleo de milho transesterificado com glicerol

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que o componente (2) compreende um produto da transesterificação de óleo de milho e glicerol compreendendo predominantemente mono, di e triglicéridos de ácido linoleico e ácido oleico tratado para melhorar o conteúdo de mono, di e triglicéridos de ácido gordo não saturado de modo que o conteúdo em mono, di e triglicéridos do ácido linoleico e do ácido oleico seja no total de 85% ou mais do total da composição

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o componente (2) compreende desde cerca de 30% até cerca de 40% de monoglicéridos, e desde cerca de 45% até cerca de 55% de diglicéridos e pelo menos 5% de triglicéridos em peso baseado no peso total do componente (2).

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que o componente (2) compreende desde cerca de 32% até cerca de 36% de monoglicéridos, desde cerca de 45% até cerca de 55% de diglicéridos, e desde cerca de 12% até cerca de 20% de triglicéridos em peso baseado no peso total do componente (2).



12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o componente (3) tem um valor de HLB de pelo menos 10.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o componente (3) inclui um produto de reacção de um óleo de rícino natural ou hidrogenado e óxido de etileno.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que (3) inclui Cremophor RH40.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o meio de veículo compreende adicionalmente um co-componente da fase hidrofílica.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, em que o co-componente da fase hidrofílica é etanol.

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em forma de dosagem unitária.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, compreendendo uma forma encapsulada em gelatina.

19. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes incluindo adicionalmente água ou uma fase aquosa e que é uma microemulsão.



20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o componente (1) mais qualquer co-componente da fase hidrofílica presente compreende de 10 a 35% em peso do componente (1) da fase hidrofílica mais os componentes (2) e (3).

21. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que o co-componente da fase hidrofílica está presente numa quantidade de cerca de 25 a 75% do peso total do componente (3) e do co-componente da fase hidrofílica.

22. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o componente (2) está presente numa quantidade de 20 a 40% baseada no peso total do componente(s) da fase hidrofílica mais os componentes (2) e (3).

23. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o componente (3) está presente numa quantidade de 30 a 60% baseada no peso total do componente(s) da fase hidrofílica mais os componentes (2) e (3).

24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes contendo de 7,5 a 15% de ciclosporina.

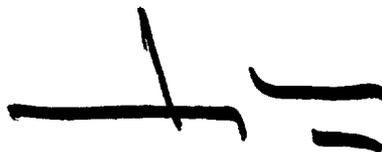
25. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes contendo Ciclosporina como ciclosporina.

26. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 contendo [0-(hidroxietil)-(D)Ser]<sup>8</sup>-Ciclosporina como ciclosporina.

27. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 contendo [3'-deshidroxi-3'-ceto-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-Ciclosporina como ciclosporina.

28. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 contendo Ciclosporina G como ciclosporina.

Lisboa, 17 de Fevereiro de 2000



**JORGE CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA