(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 012**

(51) Int. Cl.:
***A61K 9/26*** (2006.01)
***A61K 9/19*** (2006.01)
***A61K 31/436*** (2006.01)
***A61K 9/51*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03811260 .3**
(96) Fecha de presentación : **12.11.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1585502**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

(54) Título: **Formas farmacéuticas sólidas de desintegración rápida que no son friables y que comprenden pululano.**

(30) Prioridad: **12.11.2002 US 425264 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **20.09.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **20.09.2011**

(73) Titular/es:
**ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED**
**Monksland**
**Athlone, County Westmeath, IE**

(72) Inventor/es: **Pruitt, John, D.;**
**Hovey, Douglas, C.;**
**Ryde, Tuula, A.;**
**Bosch, H., William y**
**Lee, Robert, W.**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 012 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formas farmacéuticas sólidas de desintegración rápida que no son friables y que comprenden pululano

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas de agentes tensioactivos que comprenden pululano y que tienen una notable baja friabilidad. El agente tensioactivo está nanoparticulado y es soluble o poco soluble en agua.

### Campo de la invención

La presente invención abarca todas las formas farmacéuticas, tales como formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de aerosol, formulaciones liofilizadas, comprimidos, pastillas sólidas, cápsulas, polvos, etc. En una realización preferida, la forma farmacéutica sólida es una forma farmacéutica que se desintegra o se disuelve rápidamente, es decir, una forma farmacéutica de fusión rápida.

### A. **Antecedentes de las composiciones de disolución rápida**

Los actuales fabricantes de formulaciones orales de dosis sólidas de desintegración o disolución rápida incluyen, por ejemplo, los Laboratorios Cima, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R.P. Scherer y Yamanouchi-Shaklee. Todos estos fabricantes comercializan diferentes tipos de formulaciones farmacéuticas orales sólidas de disolución rápida.

Los Laboratorios Cima comercializan OraSolv®, que es un comprimido de compresión directa efervescente que tiene un tiempo de disolución oral de cinco a treinta segundos, y DuraSolv®, que es un comprimido de compresión directa que tiene un agente tensioactivo que enmascara el sabor y un tiempo de disolución oral de 15 a 45 segundos. La formulación OraSolv®, en particular, tiene un grado muy alto de friabilidad. La patente de EE.UU. de Cima Nº. 5 607 697, con el título "Taste Masking Microparticles for Oral Dosage Forms", describe una forma farmacéutica sólida que consiste en micropartículas revestidas que se desintegran en la boca. El núcleo micropartículado tiene un agente tensioactivo farmacéutico y uno o varios compuestos enmascarantes del sabor que tienen un calor de disolución negativo seleccionados de manitol, sorbitol, una mezcla de un edulcorante artificial y mentol, una mezcla de azúcar y mentol, y salicilato de metilo. El núcleo micropartículado se reviste, al menos parcialmente, con un material que retarda la disolución en la boca y enmascara el saber del agente tensioactivo farmacéutico. Las micropartículas se comprimen entonces para formar un comprimido. También se pueden añadir otros excipientes a la formulación del comprimido.

El documento WO 98/46215 titulado ""Rapidly Dissolving Robust Dosage Form,", adjudicado a los Laboratorios Cima, se refiere a una formulación de fusión rápida comprimida y dura que tiene un ingrediente activo y una matriz de al menos una carga de compresión no directa y un lubricante. Una carga de compresión no directa no está constituida típicamente por gránulos sueltos, en contraste con una carga de compresión directa (grado DC), y por lo general requiere además un procesamiento que forme gránulos sueltos.

Cima también tiene patentes estadounidenses y solicitudes de patente internacionales referidas a formas farmacéuticas efervescentes (patentes de EE.UU. Nos. 5 503 846, 5 223 264, y 5 178 878) y adyuvantes de compresión para disolver rápidamente las formas farmacéuticas (patentes de EE.UU. Nos. 5 401 513 y 5 219 574), y formas farmacéuticas de disolución rápida para fármacos solubles en agua (documento WO 98/14179 titulado "Taste-Masked Microcapsule Composition and Methods of Manufacture").

Fuisz Technologies, ahora parte de BioVail, comercializa Flash Dose®, que es un comprimido de compresión directa que contiene un excipiente procesado llamado Shearform®. El Shearform® es una sustancia parecida a un algodón de azúcar de polisacáridos variados convertidos en fibras amorfas. Las patentes de EE.UU. que describen esta tecnología incluyen la patente de EE.UU. Nº. 5 871 781 titulada "Apparatus for Making Rapidly Dissolving Dosage Units"; patente de EE.UU. Nº. 5 869 098 titulada "Fast-Dissolving Comestible Units Formed Under High-Speed/High-Pressure Conditions"; patentes de EE.UU. Nº. 5 866 163, 5 851 553, y 5 622 719, todas tituladas "Process and Apparatus for Making Rapidly Dissolving Dosage Units and Product Therefrom;"; patente de EE.UU. Nº. 5 567 439 titulada "Delivery of Controlled-Release Systems"; y la patente de EE.UU. Nº. 5 587 172 titulada "Process for Forming Quickly Dispersing Comestible Unit and Product Therefrom".

Prographarm comercializa Flashtab®, que es una comprimido de fusión rápida que tiene un agente de desintegración, tal como la carboximetilcelulosa, un agente de hinchamiento, tal como un almidón modificado, y un agente tensioactivo enmascarador del sabor. Los comprimidos tienen un tiempo de desintegración oral de menos de un minuto (patente de EE.UU. Nº. 5 464 632).

R.P. Scherer comercializa Zydis®, que es un comprimido liofilizado que tiene un tiempo de disolución oral de 2 a 5 segundos. Los comprimidos liofilizados pueden ser costosos de fabricar y difíciles de envasar debido a la sensibilidad de los comprimidos frente a la humedad y la temperatura. La patente de EE.UU. Nº. 4 642 903 (R.P. Scherer Corp.) se refiere a una formulación farmacéutica de fusión rápida preparada dispersando un gas a través de una disolución o suspensión que se liofiliza. La patente de EE.UU. Nº. 5 188 825 (R.P. Scherer Corp.) se refiere a formas farmacéuticas liofilizadas preparadas añadiendo o complejando un agente tensioactivo soluble en agua o con una resina de intercambio iónico para formar un complejo sustancialmente insoluble en agua, que se mezcla

entonces con un vehículo apropiado y se liofiliza. La patente de EE.UU. Nº. 5 631 023 (R. P. Scherer Corp.) se refiere a formas farmacéuticas liofilizadas hechas añadiendo goma de xantano a una suspensión de gelatina y agente tensioactivo. La patente de EE.UU. Nº. 5 827 541 (R.P. Corp. de Scherer) describe un procedimiento para preparar formas farmacéuticas sólidas de sustancias hidrófobas. El procedimiento implica liofilizar una dispersión que contiene un ingrediente activo hidrófobo y un tensioactivo en una fase no acuosa; y un material de vehículo en una fase acuosa.

Yamanouchi-Shaklee comercializa Wowtab®, que es un comprimido que tiene una combinación de baja moldeabilidad y un sacárido de moldeabilidad alta. Las patentes de EE.UU. que abarcan esta tecnología incluyen la patente de EE.UU. Nº. 5 576 014 titulada "Intrabucally Dissolving Compressed Moldings and Production Process Thereof", y la patente de EE.UU. Nº. 5 446 464 titulada "Intrabucally Disintegrating Preparation and Production Thereof".

Otras compañías que poseen esta tecnología de disolución rápida incluyen Janssen Pharmaceutica. Las patentes de EE.UU. adjudicadas a Janssen describen comprimidos que se disuelven rápidamente y que tienen dos componentes polipeptídicos (o gelatina) y un agente de carga; en el que los dos componentes tienen una carga neta del mismo signo, y el primer componente es más soluble en la disolución acuosa que el segundo componente. Véase la patente de EE.UU. Nº. 5 807 576 titulada "Rapidly Dissolving Tablet"; patente de EE.UU. Nº. 5 635 210 titulada "Method of Making a Rapidly Dissolving Tablet"; patente de EE.UU. Nº. 5 595 761 titulada "Particulate Support Matrix for Making a Rapidly Dissolving Tablet"; patente de EE.UU. Nº. 5 587 180 titulada "Process for Making a Particulate Support Matrix for Making a Rapidly Dissolving Tablet"; y la patente de EE.UU. Nº. 5 776 491 titulada “Rapidly Dissolving Dosage Form”.

Eurand America, Inc tiene patentes de EE.UU. referidas a una composición efervescente que se disuelve rápidamente y que tiene una mezcla de bicarbonato sódico, ácido cítrico y etilcelulosa (patentes de EE.UU. Nº. 5 639 475 y 5 709 886).

L.A.B. Pharmaceutical Research posee patentes de EE.UU. referidas a formulaciones efervescentes que se disuelven rápidamente y que tienen una pareja efervescente de un ácido efervescente y una base efervescente (patentes de EE.UU. Nº. 5 807 578 y 5 807 577).

Schering Corporation tiene una tecnología que se refiere a comprimidos orales que tienen un agente tensioactivo, un excipiente (que puede ser un tensioactivo) o al menos una de sacarosa, lactosa o sorbitol, y estearato de magnesio o dodecilsulfato de sodio (patentes de EE.UU. Nº. 5 112 616 y 5 073 374).

Laboratoire L. LaFon posee una tecnología referida a formas farmacéuticas convencionales hechas por liofilización de una emulsión de aceite en agua en la cual al menos una de las dos fases contiene un tensioactivo (patente de EE.UU. Nº. 4 616 047). Para este tipo de formulación, el ingrediente activo es mantenido en un estado de suspensión congelado y se comprime sin micronización o compresión, cuando dichos procedimientos pueden dañar al agente tensioactivo.

Takeda Chemicals Inc, Ltd posee una tecnología referida a un método para preparar un comprimido de disolución rápida en el cual un agente tensioactivo y un hidrato de carbono humedecido, soluble se moldean por compresión en un comprimido, seguido del secado de los comprimidos.

Finalmente, la patente de EE.UU. Nº. 6 316 029 de Elan. Pharma International Ltd describe formas farmacéuticas que se disuelven rápidamente y que comprenden agentes tensioactivos nanoparticulados poco solubles. La presente invención es una mejora respecto a la invención de la patente de EE.UU. Nº. 6 316 029 ya que esta patente no describe formas farmacéuticas que comprendan pululano.

Los documentos EP1022021 A, US5411945 A, WO005001 A, US6413541 B, WO0170194 A o EE.UU 2001022964 no describen el intervalo de tamaños de partículas de la reivindicación 1 presente.

B. **Antecedentes del pululano**

El pululano (Nº. de Registro CAS 9057-02-7) es un polisacárido extracelular secretado por el hongo *Aureobasidium pullulans*. Es un alfa-D-glucano que consiste predominantemente en repeticiones de maltotriosas (es decir, unidades de glucosa) unidas por enlaces alfa-1,6-glucosídicos. Esta secuencia de repetición forma una estructura de tipo peldaños de una escalera. Las unidades de maltotetrosa ocasionales se distribuyen al azar a través del polímero. Los pesos moleculares para el pululano están en el intervalo de 8 000 a 2 000 000 Dalton según las condiciones de crecimiento del organismo. El pululano es soluble en agua caliente y fría y es generalmente insoluble en disolventes orgánicos. El pululano es no higroscópico y no reductor; se descompone entre 250 y 280 grados C.

Las unidades de glucosa del pululano se polimerizan de tal modo que hacen al compuesto viscoso e impermeable al oxígeno. La viscosidad de las soluciones acuosas del pululano es proporcional al peso molecular del pululano. Las soluciones acuosas son estables y no forman geles. El pululano forma fácilmente una película, que es termalmente estable, antiestática y elástica. El pululano tiene propiedades adhesivas y es directamente comprimible bajo calor con humedad. Véase la nota de la Carta Respuesta de la Agencia GRAS Nº. GRN 000099 (1 de agosto de 2002),

htlp://vm.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g099.html; y el Diccionario de Biología (ed. Universidad de Oxford, 2000), http://www.xrefer.com/entry/463045.

El pululano se usa en adhesivos, envases de comida y artículos moldeados. En la industria alimentaria, el pululano puede usarse como un espesante, agente de unión, así como ingrediente en comidas. Sus propiedades físicas lo hacen adecuado como envoltura, envase y material de sellado. También se puede laminar en bolsas de té y usarse para conservar la frescura de los huevos y productos derivados del huevo. En otra aplicación, el pululano puede usarse como una composición de productos industriales, tales como tejidos, pinturas, cosméticos, adhesivos, fotografía, productos del tabaco, etc. Véase http://www.mardi.my/ver2/rangkaian_inovasi/fedbatch.html (2001).

La patente de EE.UU. Nº. 5 518 902 titulada "High Pullulan Content Product, and its Preparation and Uses" de Ozaki. *et al.* se refiere a un producto de alto contenido de pululano que tiene un peso molecular promedio de menos de 250 000. El producto se prepara cultivando continuamente un microorganismo capaz de producir el pululano en un medio de cultivo nutritivo que contiene un sacárido al10-20 % p/v controlando la viscosidad del medio de cultivo nutritivo en un nivel por debajo de 30 cp. Esta referencia describe además que el producto de contenido de pululano alto puede usarse ventajosamente en una variedad de campos, tal como un agente que imparte viscosidad, un agente de revestimiento, un adhesivo, un producto conformado, un producto alimenticio, un cosmético, un producto farmacéutico y un material para la agricultura, silvicultura, explotaciones y procesamiento del papel, así como para la minería e industrias manufactureras. Esta referencia no describe una forma farmacéutica sólida que comprenda el pululano y que tenga una friabilidad baja.

C. **Antecedentes de composiciones nanoparticuladas**

Las composiciones nanoparticuladas, primeramente descritas en la patente de EE.UU. Nº. 5 145 684 ("'la patente 684"), son partículas que consisten en un agente tensioactivo poco soluble que se ha adsorbido en su superficie un estabilizador superficial no reticulado. La patente 684 también describe métodos para preparar tales composiciones nanoparticuladas. Las composiciones nanoparticuladas son deseables porque con una disminución en el tamaño de partículas, y el aumento consiguiente del área superficial, la composición se disuelve rápidamente y se absorbe después de la administración. La patente 684 no describe o sugiere composiciones nanoparticuladas que comprendan pululano.

Los métodos para preparar composiciones nanoparticuladas son descritos, por ejemplo, en la patentes de EE.UU. Nº. 5 518 187 y 5 862 999, ambas tituladas "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de EE.UU. Nº. 5 718 388, titulada "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; y la patente de EE.UU. Nº. 5 510 118 titulada "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

También se describen composiciones nanoparticuladas, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº. 5 298 262 titulada "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; la patente de EE.UU. Nº. 5 302 401 titulada "Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"; la patente de EE.UU. Nº. 5 318 767 titulada "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging;" la patente de EE.UU. Nº. 5 326 552 titulada "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants;" la patente de EE.UU. Nº. 5 328 404 titulada "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates;" la patente de EE.UU. Nº. 5 336 507 titulada "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation;" la patente de EE.UU. Nº. 5 340 564 titulada "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability;" la patente de EE.UU. Nº. 5 346 702 titulada "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization;" la patente de EE.UU. Nº. 5 349 957 titulada "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles;" la patente de EE.UU. Nº. 5 352 459 titulada "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization;" la patente de EE.UU. Nº. 5 399 363 y la patente de EE.UU. Nº. 5 494 683, ambas tituladas "Surface Modified Anticancer Nanoparticles;" la patente de EE.UU. Nº. 5 401 492 titulada "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents;" la patente de EE.UU. Nº. 5 429 824 titulada "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer;" la patente de EE.UU. Nº. 5 447 710 titulada "Method titulada Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants;" la patente de EE.UU. Nº. 5 451 393 titulada "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging;" la patente de EE.UU. Nº. 5 466 440 titulada "Formulations of Oral Gastorointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays;" la patente de EE.UU. Nº. 5 470 583 titulada "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation;" la patente de EE.UU. Nº. 5 472 683 titulada "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" la patente de EE.UU. Nº. 5 500 204 titulada "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" la patente de EE.UU. Nº. 5 518 738 titulada "Nanoparticulate NSAID Formulations;" la patente de EE.UU. Nº. 5 521 218 titulada "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents;" la patente de EE.UU. Nº. 5 525 328 titulada "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" la patente de EE.UU. Nº. 5 543 133 titulada "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles;" la patente de EE.UU. Nº. 5 552 160 titulada "Surface Modified NSAID Nanoparticles;" la patente de EE.UU. Nº. 5 560 931 titulada "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids;" la patente de EE.UU. Nº. 5 565 188 titulada "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles;" la patente

de EE.UU. Nº. 5 569 448 titulada "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions;" la patente de EE.UU. Nº. 5 571 536 titulada "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids;" la patente de EE.UU. Nº. 5 573 749 titulada "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;'' la patente de EE.UU. Nº. 5 573 750 titulada "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents;" la patente de EE.UU. Nº. 5 573 783 titulada "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats;" la patente de EE.UU. Nº. 5 580 579 titulada "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers;" la patente de EE.UU. Nº. 5 585 108 titulada "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays;" la patente de EE.UU. Nº. 5 587 143 titulada "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions;" la patente de EE.UU. Nº. 5 591 456 titulada "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer;" la patente de EE.UU. Nº. 5 593 657 titulada "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers;" la patente de EE.UU. Nº. 5 622 938 titulada "Sugar Based Surfactant for Nanocrystals;" la patente de EE.UU. Nº. 5 628 981 titulada "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents;" la patente de EE.UU. Nº. 5 643 552 titulada "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" la patente de EE.UU. Nº. 5 718 388 titulada "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" la patente de EE.UU. Nº. 5 718 919 titulada "Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen;" la patente de EE.UU. Nº. 5 747 001 titulada "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions;" la patente de EE.UU. Nº. 5 834 025 titulada "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions;" la patente de EE.UU. Nº. 6 045 829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers;" la patente de EE.UU. Nº. 6 068 858 titulada "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers;" la patente de EE.UU. Nº. 6 153 225 titulada "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen;" la patente de EE.UU. Nº. 6 165 506 titulada "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen;" la patente de EE.UU. Nº. 6 221 400 titulada "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors;" la patente de EE.UU. Nº. 6 264 922 titulada "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions;" la patente de EE.UU. Nº. 6 267 989 titulada "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions;" la patente de EE.UU. Nº. 6 270 806 titulada "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions;" la patente de EE.UU. Nº. 6 316 029 titulada "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form," la patente de EE.UU. Nº. 6 375 986 titulada "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate;" la patente de EE.UU. Nº. 6 428 814 titulada "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers;" y la patente de EE.UU. Nº. 6 432 381 titulada "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract," todas las cuales se incorporan específicamente como referencia. Además, la solicitud de patente de EE.UU. Nº. 20020012675 A1, publicada el 31 de enero de 2002, titulada "Controlled Release Nanoparticulate Compositions," describe composiciones nanoparticuladas, y se incorpora específicamente como referencia.

Se describen composiciones de partículas pequeñas amorfas, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº. 4 783 484 titulada "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent;" la patente de EE.UU. Nº. 4 826 689 titulada "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds;" la patente de EE.UU. Nº. 4 997 454 titulada "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds;" la patente de EE.UU. Nº.5 741 522 titulada "Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods;" y la patente de EE.UU. Nº. 5 776 496, titulada "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter." Ninguna de estas referencias se refiere a una composición nanoparticulada de fusión rápida que comprenda pululano.

Todavía se necesitan en la técnica formas farmacéuticas sólidas mejores que tengan una friabilidad baja. La presente invención satisface esta necesidad.

**Compendio de la invención**

Esta invención se refiere al descubrimiento sorprendente e inesperado de nuevas formas farmacéuticas sólidas de agentes tensioactivos que comprenden pululano y que tienen una friabilidad notablemente baja de menos de aproximadamente el 1 %. También se pueden añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición. La presente invención abarca todas las formas farmacéuticas sólidas, tales como formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de aerosol, formulaciones liofilizadas, comprimidos, pastillas sólidas, cápsulas, polvos, etc.

En la presente invención, el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado, lo que significa que el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas promedio eficaz de menos de aproximadamente 2 micras antes de la formulación en una forma farmacéutica sólida. El agente tensioactivo nanoparticulado puede ser soluble en agua o poco soluble en agua soluble. Si el agente tensioactivo nanoparticulado es soluble en agua puede hacerse poco soluble en agua complejando o por otros medios farmacéuticamente aceptables. Además, el agente tensioactivo nanoparticulado puede tener uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos en la superficie del agente tensioactivo.

Una primera realización de la invención abarca formas farmacéuticas sólidas de agentes tensioactivos que tienen propiedades muy tóxicas y/o muy potentes.

En una segunda realización, la forma farmacéutica sólida comprende además un azúcar farmacéuticamente aceptable. Una forma farmacéutica sólida según esta realización comprende: (1) pululano, (2) al menos un agente tensioactivo, que es nanoparticulado, y soluble en agua o poco soluble en agua; y (3) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables. Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica, entonces la forma farmacéutica sólida también puede comprender uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado.

En una tercera realización, la forma farmacéutica sólida comprende además un plastificante. Una forma farmacéutica sólida según esta realización comprende: (1) pululano, (2) al menos un agente tensioactivo, que está nanoparticulado, y que es soluble en agua o poco soluble en agua; y (3) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. Además, la forma farmacéutica sólida también puede comprender uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables. Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica, entonces la forma farmacéutica sólida también puede comprender uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado.

En una cuarta realización, la forma farmacéutica sólida es una forma farmacéutica sólida de fusión rápida. Las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida comprenden: (1) pululano y (2) un agente tensioactivo, que está nanoparticulado, y que es soluble en agua o poco soluble en agua. La forma farmacéutica sólida también puede comprender: (3) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables y/o (4) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir a la composición excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica, entonces la forma farmacéutica sólida también puede comprender al menos un estabilizador superficial. En dicha forma farmacéutica de fusión rápida sólida, la matriz de formulación sólida que rodea al agente tensioactivo se desintegra o se disuelve al contacto con la saliva, presentando así el agente tensioactivo para la absorción. Dicha forma farmacéutica sólida que se desintegra o se disuelve rápidamente según la invención proporciona un rápido inicio de improviso de la actividad terapéutica, la desintegración sustancialmente completa o la disolución de la formulación en menos de aproximadamente 4 minutos y una friabilidad muy baja.

Lo más sorprendente es el descubrimiento de que las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida de la invención tienen una friabilidad muy baja. Esto es significativo cuando las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida de la técnica anterior tienen una friabilidad alta, lo que origina un procesamiento adicional y gastos de envasado.

En una quinta realización de la invención se proporciona un método para preparar las formas farmacéuticas sólidas de la invención. El método comprende: (1) proporcionar una composición de agente tensioactivo, en la que el agente tensioactivo está nanoparticulado, y soluble en agua o poco soluble en agua; (2) combinar la composición del agente tensioactivo con pululano; y (3) formar una forma farmacéutica sólida que tenga una friabilidad de menos de aproximadamente un 1 %, utilizando un método farmacéuticamente aceptable. El método puede comprender además añadir: (1) uno o varios estabilizadores superficiales, cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica; (2) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables; y/o (3) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir a la composición otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una sexta realización de la invención se proporciona un método para tratar a un sujeto, incluyendo un mamífero o un ser humano, con una forma farmacéutica sólida que comprende el pululano según la invención.

Hay que entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y se exponen para proporcionar una explicación adicional de la invención según se presenta. Otros objetos, ventajas y características nuevas serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada siguiente de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

A. **Formas farmacéuticas sólidas**

Esta invención se refiere al descubrimiento sorprendente e inesperado de nuevas formas farmacéuticas sólidas de agentes tensioactivos que comprenden pululano y que tienen una notable baja friabilidad. Las formas farmacéuticas de la invención comprenden: (1) pululano y (2) uno o varios agentes tensioactivos, que son nanoparticulados antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, y solubles en agua o poco solubles en agua. La presente invención abarca todas las formas farmacéuticas sólidas, incluyendo, pero sin limitación, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de aerosol, formulaciones liofilizadas, comprimidos, pastillas sólidas, cápsulas, polvos, etc. En suma, la forma farmacéutica sólida de la invención puede ser cualquier forma farmacéutica sólida farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la forma farmacéutica sólida es una forma farmacéutica que se desintegra o se disuelve rápidamente, es decir, una forma farmacéutica de fusión rápida.

Un problema encontrado con las formas farmacéuticas sólidas de la técnica anterior consistía en que las formas farmacéuticas a menudo mostraban una friabilidad alta. La friabilidad es un parámetro físico de una forma farmacéutica sólida; básicamente se refiere a la "robustez" de la forma farmacéutica. Las formas farmacéuticas que tienen una friabilidad alta se disolverán o se desintegrarán rápidamente. Sin embargo, una forma farmacéutica sólida óptima se disolverá o se desintegrará rápidamente y tendrá un nivel bajo de friabilidad. La presente invención proporciona esta combinación de características deseables. Específicamente, las formas farmacéuticas sólidas que comprenden el pululano de la invención tienen una desintegración y un perfil de disolución sorprendentemente rápidos, disolviéndose algunos comprimidos en unos pocos segundos (véanse los ejemplos siguientes). Más sorprendente es que estos mismos comprimidos tienen una friabilidad de menos de aproximadamente el 1 %, lo que significa que los comprimidos satisfacen el estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos para la friabilidad del comprimido (lo que requiere una friabilidad de menos del 1 %).

Para las formas farmacéuticas sólidas de la invención, preferiblemente tienen una friabilidad de menos de aproximadamente el 1 %, menos de aproximadamente el 0,9 %, menos de aproximadamente el 0,8 %, menos de aproximadamente el 0,7 %, menos de aproximadamente el 0,6 %, menos de aproximadamente el 0,5 %, menos de aproximadamente el 0,4 %, menos de aproximadamente el 0,3 %, o menos de aproximadamente el 0,2 %.

"Nanoparticulado" se usa cuando un agente tensioactivo que tiene un tamaño de partículas promedio eficaz anterior a la inclusión en la forma farmacéutica sólida de menos de aproximadamente 2 micras, y con "tamaño de micras" se entiende que tiene un tamaño de partículas promedio eficaz mayor que aproximadamente 2 micras antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida.

Un agente tensioactivo con un tamaño de micras puede ser soluble en agua o poco soluble en agua. Además, el agente tensioactivo nanoparticulado puede ser soluble en agua o poco soluble en agua. Si el agente tensioactivo nanoparticulado es soluble en agua, entonces de ser deseado, puede hacerse poco soluble en agua, por ejemplo, complejando el agente tensioactivo con un compuesto no soluble o utilizando cualquier otro medio farmacéuticamente aceptable. Por "poco soluble" se entiende que el agente tensioactivo tiene una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 30 mg/ml, menos de aproximadamente 10 mg/ml, o menos de aproximadamente 1 mg/ml a temperatura y presión ambiental.

Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, entonces la forma farmacéutica sólida puede comprender además uno o varios estabilizadores superficiales, que son adsorbidos a la superficie del agente tensioactivo antes de la inclusión del agente tensioactivo en la forma farmacéutica sólida.

En una realización de la invención, la forma farmacéutica sólida comprende además un azúcar farmacéuticamente aceptable. Una forma farmacéutica sólida según esta realización comprende: (1) pululano, (2) al menos un agente tensioactivo, que está nanoparticulado, y es soluble en agua o poco soluble en agua; y (3) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables. Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, entonces la forma farmacéutica sólida también puede comprender uno o varios estabilizadores superficiales, que son adsorbidos a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida. Se muestran más abajo azúcares útiles farmacéuticamente aceptables ejemplares.

En otra realización, la forma farmacéutica sólida comprende además un plastificante. Una forma farmacéutica sólida según esta realización comprende: (1) pululano, (2) al menos un agente tensioactivo, que está nanoparticulado, y que es soluble en agua o poco soluble en agua; y (3) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. Además, la forma farmacéutica sólida también puede comprender uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables. Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, entonces la forma farmacéutica sólida también puede comprender uno o varios estabilizadores superficiales, que son adsorbidos a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida. Se muestran más abajo plastificantes útiles farmacéuticamente aceptables ejemplares.

Las formas farmacéuticas sólidas de la invención pueden ser formuladas para enmascarar el sabor desagradable del agente tensioactivo. Dicho enmascaramiento del sabor puede ser llevado a cabo, por ejemplo, por la adición de uno o varios excipientes enmascarantes de sabores, revistiendo el agente tensioactivo con un excipiente enmascarante del sabor, y/o revistiendo una forma farmacéutica de un agente tensioactivo y pululano con un excipiente enmascarante del sabor.

Otra realización de la invención abarca formas farmacéuticas sólidas de agentes tensioactivos que tienen propiedades muy tóxicas o potentes. Los compuestos muy tóxicos incluyen a aquellos que son conocidos o se piensan que son citotóxicos, teratogénicos, mutagénicos, inmunodepresores, o que tienen efectos farmacológicos negativos. Los compuestos que tienen propiedades potentes son aquellos que inducen efectos farmacológicos a

dosis de menos de aproximadamente 10 mg en sujetos humanos normales. Una forma farmacéutica sólida según esta realización comprende: (1) el pululano y (2) uno o varios agentes tensioactivos que tienen propiedades muy tóxico y/o potentes, en las cuales el agente tensioactivo está nanoparticulado, y es soluble en agua o poco soluble en agua, y opcionalmente (3) uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado antes de la inclusión del agente tensioactivo en la forma farmacéutica, (4) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables, y/o (5) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables.

Las formas farmacéuticas sólidas de la invención, que comprenden agentes tensioactivos por ejemplo muy potentes y/o tóxicos, pueden prepararse en un procedimiento libre de polvos. Esto es significativo ya que los métodos convencionales para preparar formas farmacéuticas sólidas producen intrínsecamente un polvo o un polvo fino del material de la forma farmacéutica sólida. Si tal material comprende un agente tensioactivo que tiene propiedades muy tóxicas o potentes, entonces se requieren procedimientos de seguridad largos y caros, además de los aparatos para la ocasión. Las formas farmacéuticas sólidas preparadas según el método de la invención evitan este problema. El método comprende:

(1) proporcionar una dispersión o disolución de un agente tensioactivo, en la que el agente tensioactivo está nanoparticulado, y es soluble en agua o poco soluble en agua;

(2) proporcionar una disolución que comprende pululano; (3) combinar la dispersión o la disolución del agente tensioactivo con la disolución de pululano; y (4) formular la mezcla de la dispersión/disolución o disolución/disolución en una forma farmacéutica sólida vía cualquier método farmacéuticamente aceptable, tal como por liofilización. Este método es simple, eficiente y puede ser adaptado a casi cualquier agente tensioactivo. Esto hace que el método sea particularmente útil para generar comprimidos para procedimientos clínicos (o con cualquier otro objetivo).

En otra realización más, la forma farmacéutica sólida es una forma farmacéutica sólida de fusión rápida. Las formas farmacéuticas de desintegración o disolución rápida, también conocidas como formas farmacéuticas que se disuelven rápidamente, de forma rápida o de fusión rápida, y de desintegración rápida se disuelven o se desintegran rápidamente en la boca del paciente sin masticar o sin necesidad de agua dentro de un espacio de poco tiempo. Las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida comprenden: (1) pululano y (2) al menos un agente tensioactivo, que está nanoparticulado, y que es soluble en agua o poco soluble en agua. La forma farmacéutica sólida también puede comprender: (3) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables y/o (4) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir a la composición otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, entonces la forma farmacéutica sólida también puede comprender al menos un estabilizador superficial, que es adsorbido a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida tiene un inesperado inicio rápido de la actividad terapéutica, sustancialmente una desintegración o una disolución completa de la formulación en menos de aproximadamente 4 minutos, y una friabilidad muy baja.

Para las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida de la invención, la matriz de la dosis sólida que rodea al agente tensioactivo se desintegra o se disuelve con el contacto con la saliva, presentando así al agente tensioactivo para su absorción. Por tanto, dicha forma farmacéutica sólida que se desintegra o se disuelve rápidamente según la invención proporciona: (1) una presentación rápida del agente tensioactivo a consecuencia de la desintegración rápida, (2) una disolución rápida del agente tensioactivo en la cavidad oral, en particular si el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado, y (3) una friabilidad baja de la forma farmacéutica sólida, lo que lleva a unos gastos de fabricación y de envase drásticamente menores.

Una forma farmacéutica sólida de fusión rápida según la invención tiene un tiempo de desintegración de menos de aproximadamente 4 minutos con la adición en un medio acuoso. En otras realizaciones de la invención las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida tienen un tiempo de desintegración o disolución con la adición a un medio acuoso de menos de aproximadamente 3,5 minutos, menos de aproximadamente 3 minutos, menos de aproximadamente 2,5 minutos, menos de aproximadamente 2 minutos, menos de aproximadamente 90 segundos, menos de aproximadamente 60 segundos, menos de aproximadamente 45 segundos, menos de aproximadamente 30 segundos, menos de aproximadamente 20 segundos, menos de aproximadamente 15 segundos, menos de aproximadamente 10 segundos, o menos de aproximadamente 5 segundos.

Lo más sorprendente es el descubrimiento de que las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida de la invención tienen una friabilidad muy baja. Esto es significativo cuando las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida de la técnica anterior tienen un alto nivel de friabilidad, lo que genera más gastos de fabricación y de envase. Por ejemplo, el envase de una ampolla tradicional no puede ser utilizado para formas farmacéuticas sólidas que tienen un alto grado de friabilidad, ya que cuando el consumidor "empuja" la forma farmacéutica fuera del compartimento sellado (típicamente mediante un cierre laminado), dicha forma farmacéutica se desintegraría en un polvo. Además, en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas que tienen un alto grado de friabilidad, se pierde un mayor porcentaje de material como restos, tal como en comprimidos roto o desintegrados. Finalmente, los comprimidos que tienen un alto grado de friabilidad pueden ser problemáticos en la fabricación cuando el agente tensioactivo en la forma

farmacéutica sólida es muy tóxico o potente, ya que el alto nivel de friabilidad aumenta el riesgo de inflamación casual.

Esta combinación de desintegración rápida, disolución rápida y friabilidad baja reduce el tiempo de inicio de la acción terapéutica asociada con las formas farmacéuticas previas conocidas que se disuelven rápidamente de agentes tensioactivos. Además, la oportunidad de la absorción oral del agente tensioactivo se realza con la presente invención. Otra ventaja de las formas farmacéuticas sólidas de la invención consiste en que el uso de partículas de agente tensioactivo nanoparticuladas elimina o minimiza la sensación arenosa encontrada con las formulaciones de fármacos poco solubles de rápido fusión de la técnica anterior.

A causa de su facilidad de administración, las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida son particularmente útiles para necesidades específicas de pediatría, geriatría y pacientes con disfagia. Las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida pueden ser beneficiosas debido a su facilidad de administración, conveniencia y naturaleza y cómoda para el paciente. Se considera que del 35 % al 50 % de la población encuentra difícil tragar comprimidos y cápsulas de gelatina duras, particularmente los pacientes pediátricos y geriátricos. Las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida suprimen la necesidad de tragar el comprimido o la cápsula. Además, las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida no requieren la adición de agua o la masticación.

Una ventaja típicamente asociada con las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida es una reducción del retraso entre la administración de la dosis y la presentación física del agente tensioactivo. Este retraso por lo general tiene que ver con la ruptura de la forma farmacéutica y la distribución del agente tensioactivo a partir de ese momento. Una segunda ventaja de las formas farmacéuticas sólidas de fusión rápida es que la presentación rápida del agente tensioactivo en la boca bajo su administración puede facilitar la absorción oral del agente tensioactivo directamente en la corriente sanguínea, reduciendo así el primer efecto de paso del hígado en biodisponibilidad total del agente tensioactivo de una dosis unitaria. Esta segunda ventaja es drásticamente realzada en las formas farmacéuticas sólidas de rápido fusión de la invención que comprenden agentes tensioactivos nanoparticulados, ya que el tamaño nanoparticulado del agente tensioactivo permite la disolución rápida en la cavidad oral.

1. **Agentes tensioactivos**

El agente tensioactivo puede estar presente sustancialmente en la forma de un enantiómero ópticamente puro o como una mezcla, racémica u otra, de enantiómeros. Además, el agente tensioactivo existe como una fase discreta, cristalina, como una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semiamorfa, o una combinación de éstas. El agente tensioactivo puede tener un tamaño de partículas con un tamaño de micras o un tamaño de partículas nanoparticulado, y el agente tensioactivo es soluble en agua o poco soluble en agua.

Los agentes tensioactivos ejemplares pueden ser reactivos terapéuticos o diagnósticos, denominados de forma colectiva "fármacos". Un agente terapéutico puede ser un agente farmacéutico, incluyendo reactivos biológicos, tales como proteínas, péptidos y nucleótidos, o un agente diagnóstico, tal como un agente de contraste, incluyendo agentes de contraste de rayos X.

El agente tensioactivo se puede seleccionar de una variedad de clases conocidas de fármacos, incluyendo, por ejemplo, inhibidores de COX-2, agentes retinoides, agentes anticáncer, NSAID, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos antiobesidad, nutracéuticos, corticosteroides, inhibidores de elastasa, analgésicos, anti-fúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, agentes analgésicos, cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, anthelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensores, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunodepresores, agentes antitiroides, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (p.ej. hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes de bloqueo del beta-adrenoceptor, derivados de la sangre y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, corticosteroides, depresores anti-tusivos (expectorantes y mucolíticos), reactivos diagnósticos, reactivos de representación diagnósticos, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes de regulación de los lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, paratiroidea calcitonina y bifosfonatos, prostaglandinas, productos radio - farmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréticos, agentes simpatomiméticos, de tiroides, vasodilatadores, xantinas, formulaciones de alfa-hidroxi, terapias de fibrosis quística, terapias antiasmáticas, terapias de enfisema, terapias para el síndrome de angustia respiratoria, terapias para la bronquitis crónica, terapias para enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, terapias de rechazo de trasplante de órgano, terapias para la tuberculosis y otras infecciones de los pulmones y las terapias de enfermedades respiratorias asociadas al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

Los nutracéuticos ejemplares y los suplementos alimenticios se describen, por ejemplo, en Roberts *et al*., Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamin, and Healing Foods (American Nutraceutical Association, 2001), que se incorpora específicamente como referencia. Un nutracéutico o suplemento alimenticio también conocido como alimentos fitoquímico o funcional, es generalmente cualquiera de una clase de suplementos alimenticios, vitaminas, minerales, hierbas o alimentos curativos que tienen efectos médicos o farmacéuticos sobre el cuerpo. Los nutracéuticos o suplementos alimenticios ejemplares incluyen, pero no sin limitación, ácido fólico, ácidos grasos (p.ej, DHA y ARA), extractos de fruta y verduras, vitamina y suplementos

minerales, fosfatidilserina, ácido lipoico, melatonina, glucosamina/condroitina, Áloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (p.ej. isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina), té verde, licopeno, alimentos enteros, aditivos alimenticios, hierbas, fitonutrientes, antioxidantes, componentes flavonoides de las frutas, aceite de onagra, semillas de lino, aceites de pescados y animales y probióticos. Los nutracéuticos y los suplementos alimenticios también incluyen bioalimentos modificados genéticamente para adquirir alguna propiedad deseada, también conocidos como "farmacoalimentos".

Los agentes tensioactivos están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la técnica.

**2. Estabilizadores de la superficie para agentes tensioactivos nanoparticulados**

Cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, entonces el agente tensioactivo puede tener uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos en la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado.

El estabilizador superficial útil en este documento se adhiere físicamente a la superficie del agente tensioactivo nanoparticulado, pero no reacciona químicamente con las partículas del agente tensioactivo o consigo mismo. Las moléculas individualmente adsorbidas del estabilizador superficial no tienen esencialmente reticulaciones intermoleculares.

Los estabilizadores superficiales útiles ejemplares incluyen, pero sin limitación, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y tensioactivos. Los estabilizadores superficiales preferidos incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos, incluyendo tensioactivos aniónicos y catiónicos. Se pueden usar en la invención combinaciones de más de un estabilizador superficial.

Los ejemplos representativos de estabilizadores superficiales incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros aleatorios de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo, lauril-sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monostearato de glicerol, alcohol cetoestearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres de polioxietilen-alquilo (p.ej, éteres de macrogol, tal como el cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno (p.ej, Tweens® comercialmente disponible, tal como p.ej, Tween 20® y Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietilenglicoles (p.ej. Carbowaxs 3550® y 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), 4-polímero-fenol (1,1,3,3-tetrametilbutil) con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superiona y tritón), poloxámeros (p.ej, Pluronics F68® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (p.ej, Tetronic 908®, también conocidos como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporación, Parsippany, N.J.))); Tetronic 1508® (T-1508) (Corporación BASF Wyandotte), Tritones X-200®, que es un sulfonato de alquil-aril-poliéter (Dow); Crodestas F-110®, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como OlinlOG® o Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Connecticut); Crodestas SL-40® (Croda, Inc); y SA9OHCO, que es C18H37CH2C(O)N(CH3)-CH2(CHOH)4(CH2OH)2 (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glucopiranósido; n-decil β-D-maltopiranósido; n-dodecil β-D-glucopiranopiranósido; n-dodecil β-D-maltósido; heptanoil-Nmetilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranósido; n-heptil β-D-tioglucósido; n-hexil β-D-glucopiranósido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil β-D-glucopiranósido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-gluco β; octil β-D-tioglucopiranósido; PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, derivado de colesterol de PEG, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima y otros por el estilo.

Los ejemplos de estabilizadores de superficie catiónicos útiles incluyen, pero sin limitación, polímeros, biopolímeros, polisacáridos, celulósicos, alginatos, fosfolípidos y compuestos no poliméricos, tales como estabilizadores zwitteriónicos, poli-n-metilpiridinio, cloruro de antriul-piridinio, fosfolípidos catiónicos, quitosán, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, bromuro de trimetilamoniobromuro de polimetilmetacrilato (PMMTMABr), bromuro de hexildesiltrimetilamonio (HDMAB) y dimetil sulfato de metacrilato de polivinilpirrolidon-2-dimetilaminoetilo.

Otros estabilizadores catiónicos útiles incluyen, pero sin limitación, lípidos catiónicos, sulfonio, fosfonio y compuestos de amonio cuaternarios, tales como el cloruro de estearíltrimetilamonio, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)etilamonio, cloruro o bromuro de trimetilamonio de coco, cloruro o bromuro de metil-dihidroxietil-amonio de coco, cloruro de decil-trietil-amonio, cloruro o bromuro de decil-dimetil-hidroxietil-amonio, cloruro o bromuro de dimetil C12-15hidroxietil-amonio, cloruro o bromuro de dimetil-hidroxietil-amonio de coco, metil-sulfato de miristil-trimetil-amonio, cloruro o bromuro de lauril-dimetil-bencil-amonio, cloruro o bromuro de lauril-dimetil (etenoxi)4 amonio, cloruro de N-alquil (C12-18)dimetilbencil amonio, cloruro de N-alquil (C14-18)dimetil-bencil amonio, monohidrato de cloruro de N-tetradecilidimetilbencil amonio, cloruro de dimetil didecil amonio, cloruro de N-alquilo y dimetil (C12-14) 1-naftilmetil amonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquil-trimetilamonio y sales de dialquil-dimetilamonio, cloruro de lauril

trimetil amonio, sal de alquilamidoalquildialquilamonio etoxilado y/o una sal de trialquil amonio etoxilada, cloruro de dialquilbenceno dialquilamonio, cloruro de N-didecildimetil amonio, monohidrato de cloruro de N-tetradecildimetilbencil amonio, cloruro de N-alquil(C12-14) dimetil 1-naftilmetil amonio y cloruro de dodecildimetilbencil amonio, cloruro de dialquil bencenoalquil amonio, cloruro de lauril trimetil amonio, cloruro de alquilbencil metil amonio, bromuro de alquil bencil dimetil amonio, bromuros de trimetil C12, C15, C17 amonio, cloruro de dodecilbencil trietil amonio, cloruro de poli-dialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetil amonio, halogenuros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetil metil amonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrietilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metil trioctilamonio (ALIQUAT 336™), POLYQUAT 10™, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de bencil trimetilamonio, ésteres de colina (tales como ésteres de colina de ácidos grasos), cloruro de benzalkonio, compuestos de cloruro de estearalkonio (tales como cloruro de estearalkonio y cloruro de diestearildimonio), bromuro o cloruro de cetil piridinio, sales de haluro de polioxietilalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOL™ y ALKAQUAT™ (Alkaril Chemical Company), sales de alquil piridinio; aminas, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenpoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquilo, y vinil piridina, sales de amina, tales como acetato de lauril amina, acetato de estearil amina, sal de alquilpiridinio, y sal de alquilimidazolio, y óxidos de amina; sales de imida azolinio; acrilamidas cuaternarias protonadas; polímeros metilados cuaternarios, tales como poli[cloruro de dialil dimetilamonio] y poli-[cloruro de N-metil vinil piridinio]; y guar catiónico.

Dichos estabilizadores catiónicos de superficie ejemplares y otros estabilizadores catiónicos de superficie útiles son descritos en J. Cross y E. Singer, Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994); P. y D. Rubingh (ed.), Cationic Surfactants: Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991); and J. Richmond, Cationic Surfactants: Organic Chemistry, (Marcel Dekker, 1990).

Los estabilizadores primarios no poliméricos particularmente preferidos son cualquier compuesto no polimérico, tal como cloruro de benzalkonio, un compuesto de carbonio, un compuesto de fosfonio, un compuesto de oxonio, un compuesto de halonio, un compuesto catiónico organometálico, un compuesto fosforoso cuarternario, un compuesto de piridinio, un compuesto de anilinio, un compuesto de amonio, un compuesto de hidroxilamonio, un compuesto de amonio primario, un compuesto de amonio secundario, un compuesto de amonio terciario y compuestos de amonio cuaternarios de la fórmula NR1R2R3R4 (+):

(i) ninguno de R1-R4 es CH3;

(ii) uno de R1-R4 es CH3;

(iii) tres de R1-R4 son CH3;

(iv) todos de R1-R4 son CH3;

(v) dos de R1-R4 son CH3, uno de R1-R4 es C6H5CH2, y uno de R1-R4 es una cadena alquilo de siete átomos de carbono o menos;

(vi) dos de R1-R4 son CH3, uno de R1-R4 es C6H5CH2, y uno de R1-R4 es una cadena alquilo de diecinueve átomos de carbono o más;

(vii) dos de R1-R4 son CH3 y uno de R1-R4 es el grupo C6H5(CH2)n, donde n>1;

(viii) dos de R1-R4 son CH3, uno de R1-R4 es C6H5CH2, y uno de R1-R4 comprende al menos un heteroátomo;

(ix) dos de R1-R4 son CH3, uno de R1-R4 es C6H5CH2, y uno de R1-R4 comprende al menos un halógeno;

(x) dos de R1-R4 son CH3, uno de R1-R4 es C6H5CH2, y uno de R1-R4 comprende al menos un fragmento cíclico;

(xi) dos de R1-R4 son CH3 y uno de R1-R4 es un anillo fenílico; o

(xii) dos de R1-R4 son CH3 y dos de R1-R4 son simplemente fragmentos alifáticos.

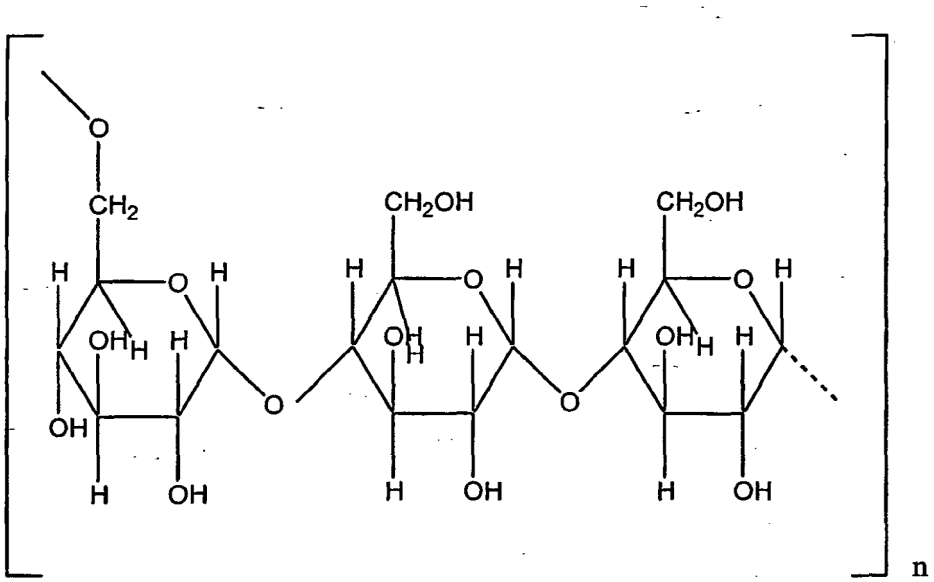
Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, cloruro de behenalkonio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de behentrimonio, cloruro de lauralkonio, cloruro de cetalkonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetrimonio, hidrofluoruro de cetilamina, cloruro de cloralilmetenamina (Quaternium-15), cloruro de diestearildimonio (Quaternium-5), dodecil dimetil etilbencil cloruro de amonio (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, hectorita Quaternium-18, hidrocloruro de dimetilaminoetilcloruro, hidrocloruro de cisteína, fosfato de oletil éter de dietanolamonio POE (10), dietanolamonio POE (3) fosfato de oleil éter, cloruro de alkonio de sebo, dimetil dioctadecilamoniobentonita, cloruro de estearalkonio, bromuro de domifen, benzoato de denatonio, cloruro de miristalkonio, cloruro de laurtrimonio, dihidrocloruro de etilendiamina, hidrocloruro de guanidina, piridoxina HCl, hidrocloruro de iofetamina, hidrocloruro de meglumina, cloruro de metilbencetonio, bromuro de mirtrimonio, cloruro de oleiltrimonio, policuaternio-1, hidrocloruro de procaina, cocobetaina, estearalkonio bentonita,

estearalkoniohectonita, dihidrofluoruro de estearil trihidroxietil propilendiamina, cloruro de trimonio de sebo y bromuro de hexadeciltrimetil amonio.

La mayor parte de estos estabilizadores superficiales son conocidos excipientes farmacéuticos y son descritos detalladamente en la Guía de Excipientes Farmacéuticos, publicados conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (The Pharmaceutical Press, 2000), específicamente incorporada como referencia. Los estabilizadores superficiales están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar por técnicas conocidas en la técnica.

**3. Pululano**

El pululano (Registro CAS. Nº. 9057-02-7) es un homopolisacárido lineal extracelular de glucosa emitido por el hongo *Aureobasidium pullulans*. Es un alfa-D-glucano que consiste predominantemente en repeticiones de maltotriosas (es decir, unidades de glucosa) unidas por enlaces alfa-1,6-glucosídicos, y tiene la siguiente estructura.




El modelo de encadenamiento único del pululano dota al compuesto de características físicas distintivas. El pululano tiene propiedades adhesivas y se puede usar para formar fibras, moldeos por compresión y películas fuertes, impermeables al oxígeno. El pululano es fácilmente derivatizado para controlar su solubilidad o proveer grupos reactivos. Por consiguiente, el pululano y sus derivados tienen numerosas aplicaciones potenciales alimenticias, farmacéuticas e industriales.

El pululano es descrito, por ejemplo, en Jakovljevi *et al*., " Fine Structural Analysis of the Fungal Polysaccharide Pullulan Elaborated by Aureobasidium pullulans, CH-1 Strain", *J. Serb. Chem. Soc*., **66** (6):377-383 (2001); Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000099 (1 de agosto de 2002), http://vm.cfsan.fda.gov/-rdb/opa-g099.html: y el Diccionario de Biología (Oxford University Press, 2000), http://www.xrefer.com/entry/463045, que son específicamente incorporados como referencia.

**4. Azúcares farmacéuticamente aceptables**

Se puede emplear cualquier azúcar farmacéuticamente aceptable en las formas farmacéuticas sólidas de la invención. Los azúcares ejemplares farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sacarosa, xilitol, lactosa, manitol, sorbitol, glucosa, manosa, fructosa y trehalosa.

**5. Plastificantes farmacéuticamente aceptables**

Se puede emplear cualquier plastificante farmacéuticamente aceptable en las formas farmacéuticas sólidas de la invención. Los plastificantes ejemplares farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol y sorbitol.

**6. Otros excipientes farmacéuticos**

Las formas farmacéuticas sólidas según la invención también pueden comprender una o varias sustancias espesantes, agentes de relleno, agentes lubricantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes aromáticos, conservantes, tampones, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes y otros excipientes. Dichos excipientes son conocidos en la técnica.

Los ejemplos de agentes de relleno son el monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y varios almidones; los ejemplos de sustancias espesantes son varias celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, tal como el Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicifizada (SMCC).

Los lubricantes adecuados, incluyendo los agentes que actúan sobre la capacidad de fluidez del polvo que se comprime son dióxido de silicio coloidal, tal como el Aerosil® 200; talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice.

Los ejemplos de edulcorantes son cualquier edulcorante natural o artificial, tal como sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartamo y acsulfamo. Los ejemplos de agentes aromáticos son Magnasweet® (marca registrada de MAFCO), aromatizante de goma de mascar y aromatizantes con sabores a fruta y otros por el estilo.

Los ejemplos de conservantes son sorbato de potasio, metilparaben, propilparaben, ácido benzoico y sus sales, otro ésteres del ácido parahidroxibenzoico, tal como el butilparaben, alcoholes, tal como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos, tal como el fenol, o compuestos cuarternarios, tal como el cloruro de benzalkonio.

Los diluyentes adecuados incluyen cargas inertes farmacéuticamente aceptables, tal como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, tal como el Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa, tal como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y Pharmatose® DCL21; fosfato de calcio dibásico, tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol; sacarosa y glucosa.

Los desintegrantes adecuados incluyen polivinilo pirrolidona ligeramente reticulada, almidón de maíz, almidón de patatas, almidón de maíz y almidones modificados, croscarmelosa de sodio, cruz-povidona, glicolato de almidón de sodio y las mezclas de estos.

Los ejemplos de agentes efervescentes son parejas efervescentes, tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, los ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico y anhídridos y sales ácidas. Los carbonatos y los bicarbonatos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina de sodio, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina. O bien, puede estar presente sólo el componente ácido de la pareja efervescente.

**7. Tamaño de las partículas del agente tensioactivo**

Según se usa en este documento, el tamaño de las partículas está determinado por el tamaño de las partículas promedio en peso según se mide por técnicas de medición de tamaños de partículas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Dichas técnicas incluyen, por ejemplo, el fraccionamiento por flujo de campo por sedimentación, espectroscopia de correlación de fotón, dispersión de la luz y centrifugación por disco.

Por "agentes tensioactivos nanoparticulados", por un "tamaño de partículas promedio eficaz de menos de aproximadamente 2 micras" se entiende que al menos el 50 % en peso de las partículas del agente tensioactivo tienen un tamaño de partículas menor que el promedio eficaz, es decir, menor de aproximadamente 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc., cuando se mide por las conocidas técnicas anteriores. En otras realizaciones de la invención, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 99 % de las partículas del agente tensioactivo tienen un tamaño de partículas menor que el promedio eficaz, es decir, menor de aproximadamente 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc.

Además, en otras realizaciones de la invención, el tamaño de partículas promedio eficaz de las partículas del agente tensioactivo nanoparticuladas puede ser menor de aproximadamente 1900 nm, menor de aproximadamente 1800 nm, menor de aproximadamente 1700 nm, menor de aproximadamente 1600 mn, menor de aproximadamente 1500 nm, menor de aproximadamente 1400 nm, menor de aproximadamente 1300 nm, menor de aproximadamente 1200 nm, menor de aproximadamente 1100 nm, menor de aproximadamente 1000 nm, menor de aproximadamente 900 nm, menor de aproximadamente 800 nm, menor de aproximadamente 700 nm, menor de aproximadamente 600 nm, menor de aproximadamente 500 nm, menor de aproximadamente 400 nm, menor de aproximadamente 300 nm, menor de aproximadamente 250 nm, menor de aproximadamente 200 nm, menor de aproximadamente 100 nm, menor de aproximadamente 75 nm, o menor de aproximadamente 50 nm.

En la presente invención, el valor para D50 de una composición de agente tensioactivo nanoparticulada es el tamaño de partículas por debajo del cual el 50 % de las partículas del agente tensioactivo caen, en peso. Del mismo modo, D90 y D99 son los tamaños de partícula por debajo de los cuales el 90 % y el 99 %, respectivamente, de las partículas del agente tensioactivo caen, en peso.

**8. Concentración de los agentes tensioactivos, pululano, estabilizador superficial, azúcar y plastificante**

La cantidad relativa de al menos un agente tensioactivo y pululano puede variar ampliamente. Además, si la forma farmacéutica sólida comprende uno o varios estabilizadores superficiales, la cantidad óptima del(de los) estabilizador(es) superficial(es) puede depender, por ejemplo, del agente tensioactivo particular seleccionado, del

equilibrio equivalente hidrófilo-lipófilo (HLB) del agente tensioactivo, el punto de fusión, punto de turbidez y la solubilidad acuosa del estabilizador superficial, y la tensión superficial de las soluciones acuosas del estabilizador, etc. El agente tensioactivo o la sal farmacéuticamente aceptable de éste puede estar presente en cualquier cantidad que sea suficiente para obtener un efecto terapéutico.

La concentración de al menos un agente tensioactivo puede variar de aproximadamente el 99,9 % a aproximadamente el 0,01 % en peso según el peso total de la composición seca.

En presencia de uno o varios estabilizadores superficiales, la concentración de al menos un agente tensioactivo puede variar de aproximadamente el 99,5 % a aproximadamente el 0,001 %, aproximadamente del 95 % a aproximadamente el 0,1 %, o aproximadamente del 90 % a aproximadamente el 0,5 %, en peso, según el peso combinado total de al menos un agente tensioactivo y al menos un estabilizador superficial, no incluyendo otros excipientes.

La concentración de al menos un estabilizador superficial puede variar de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 99,9 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 90 %, y de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, en peso, según el peso seco combinado total de al menos un agente tensioactivo y al menos un estabilizador superficial, no incluyendo otros excipientes.

La concentración de pululano puede variar de aproximadamente el 99,9 % a aproximadamente el 0,1 % (p/p), de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 1 % (p/p), de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 5 % (p/p), y de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 10 % en peso según el peso total de la composición seca.

La concentración de uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables puede variar de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % (p/p), según el peso total de la composición seca.

La concentración de uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables puede variar de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 70 % (p/p), según el peso total de la composición seca.

**B. Métodos para preparar las composiciones del agente tensioactivo de dosis sólidas que se desintegran rápidamente y comprenden pululano**

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para preparar formas farmacéuticas sólidas de agentes tensioactivos que comprenden el pululano. El método comprende: (1) proporcionar unas composiciones de agente tensioactivo; (2) añadir pululano, y (3) formar una forma farmacéutica sólida de la mezcla de (1) y (2) para la administración. También se pueden añadir excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición para su administración. El método puede comprender además la adición de: (1) uno o varios estabilizadores superficiales, cuando el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica; (2) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables; y/o (3) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. Se puede usar cualquier método farmacéuticamente aceptable para preparar las formas farmacéuticas sólidas de la invención.

El agente tensioactivo está nanoparticulado, y puede ser soluble en agua o poco soluble en agua.

Un método para preparar formas farmacéuticas sólidas de la invención comprende:

(1) proporcionar una dispersión o disolución de un agente tensioactivo, en donde el agente tensioactivo está nanoparticulado, y es soluble en agua o poco soluble en agua;

(2) proporcionar una disolución que comprende pululano; (3) combinar la dispersión de agente tensioactivo o disolución con la disolución de pululano; y (4) formular la mezcla de la dispersión/disolución o disolución/disolución en una forma farmacéutica sólida vía cualquier método farmacéuticamente aceptable. Un método preferido para el paso (4) para preparar las composiciones de fusión rápida es la liofilización, aunque pueda usarse cualquier método farmacéuticamente aceptable, el método puede comprender además la adición a la dispersión o soluciones: (1) uno o varios estabilizadores superficiales, si el agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica; (2) uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables; y/o (3) uno o varios plastificantes farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir a las composiciones otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un ejemplo de este método aplicado a un agente tensioactivo nanoparticulado poco soluble en agua que adsorbe un estabilizador superficial en su superficie es: (1) preparar una dispersión del agente tensioactivo nanoparticulado que adsorbe al menos un estabilizador superficial en su superficie; (2) preparar unas soluciones de pululano, (3) combinar la dispersión del agente tensioactivo con la disolución de pululano; y (4) formular la mezcla de la dispersión/solución en una forma farmacéutica sólida vía cualquier método farmacéuticamente aceptable. Un método preferido para preparar una forma farmacéutica sólida de fusión rápida es la liofilización.

Este método es particularmente preferido para agentes tensioactivos que son muy potentes o tóxicos, ya que el método evita generar cualquier polvo o polvo del agente tensioactivo, como se encuentra con los espray secantes o la granulación por espray de un agente tensioactivo. Esto es significativo, ya que un procedimiento industrial que produce un polvo de un compuesto muy tóxico o potente requiere medidas de seguridad extensas y aparatos que eviten los problemas de la exposición. Dichos procedimientos de seguridad y aparatos pueden ser costosos al ponerlos en práctica Además, este método es simple, eficiente y puede ser adaptado a casi cualquier agente tensioactivo.

Los métodos para preparar formas farmacéuticas sólidas son conocidos en la técnica, y se pueden emplear dichos métodos en la presente invención. Por ejemplo, como se describe más arriba, las dispersiones o disoluciones del agente tensioactivo se pueden mezclar con una disolución de pululano, seguido de la liofilización para preparar la forma farmacéutica sólida. O bien, el polvo o los gránulos de un agente tensioactivo se pueden mezclar con un polvo de pululano, seguido de la compresión o la carga de cápsulas. Se pueden preparar el polvo o los gránulos de una dispersión de agente tensioactivo nanoparticulada, por ejemplo, atomización o granulación por pulverización. Por ejemplo, una dispersión del agente tensioactivo nanoparticulada puede ser granulada por pulverización en un polvo de pululano. Los métodos ejemplares para preparar polvos de líquidos que comprenden agentes tensioactivos se describen más abajo.

**1. Métodos para preparar composiciones del agente tensioactivo nanoparticuladas**

Los métodos para preparar composiciones del agente tensioactivo nanoparticuladas, que pueden comprender precipitación, microfluidización, medios mecánicos, tales como el molido, o cualquier otro procedimiento de reducción del tamaño adecuado, son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen métodos para preparar composiciones nanoparticuladas en la patente 684 y en las patentes de EE.UU. Nº. 5 518 187 y 5 862 999, ambos tituladas "Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" la patente de EE.UU. Nº. 5 718 388, titulada "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" la patente de EE.UU. Nº. 5 665 331, titulada "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers;" la patente de EE.UU. Nº. 5 662 883, titulada "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers;" la patente de EE.UU. Nº. 5 560 932, titulada "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents;" la patente de EE.UU. Nº. 5 543 133, titulada "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles;" la patente de EE.UU. Nº. 5 534 270, titulada "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles;" la patente de EE.UU. Nº. 5 510 118, titulada "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles;" y la patente de EE.UU. Nº. 5 470 583, titulada "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation" todas las cuales se incorporan específicamente como referencia.

Si el agente tensioactivo que se formula en un tamaño de partículas nanoparticulado antes de la inclusión en la forma farmacéutica sólida, y el agente tensioactivo se va a preparar por molienda, microfluidización, u otros medios mecánicos adecuados, es preferido que el agente tensioactivo sea poco soluble en al menos un medio de dispersión líquido. Por "poco soluble" se entiende que el agente tensioactivo tiene una solubilidad en un medio de dispersión líquido de menos de aproximadamente 30 mg/ml, menos de aproximadamente 1,0 mg/ml, o menos de aproximadamente 1 mg/ml. Dicho medio de dispersión líquido puede ser, por ejemplo, agua, soluciones salinas acuosas, aceite, tal como aceite de cartamo y disolventes, tales como etanol, t-butanol, hexano, y glicol.

**2. Atomización de dispersiones de agentes tensioactivos nanoparticulados o soluciones del agente tensioactivo con un tamaño de micras**

Las formas farmacéuticas sólidas de las dispersiones del agente tensioactivo nanoparticuladas se pueden preparar secando las formulaciones líquidas. Un método secante ejemplar es la atomización. El procedimiento de la atomización se usa para obtener un polvo del agente tensioactivo nanoparticulado que puede ser formulado en formas farmacéuticas sólidas para su administración.

En un procedimiento de atomización ejemplar, la dispersión del agente tensioactivo o su disolución se alimenta a un atomizador usando una bomba peristáltica y se atomiza en una pulverización fina de gotitas. La pulverización se pone en contacto con el aire caliente en la cámara secante causando la evaporación de la humedad de las gotitas. La pulverización resultante se pasa por un ciclón donde el polvo se separa y se recoge la dispersión del agente tensioactivo o la disolución se puede secar por pulverización en presencia o ausencia del excipiente para dar el polvo intermedio seco por pulverización. Este polvo se puede combinar entonces con pululano, por ejemplo, mezclando con un polvo de pululano, o una disolución de pululano se puede granular por pulverización en polvo del agente tensioactivo. O bien, el pululano se puede disolver en la dispersión del agente tensioactivo o la disolución antes de la atomización.

**3. Liofilización**

Una forma farmacéutica sólida de fusión rápida de la invención se puede preparar por liofilización, como se describe más arriba. Las condiciones de liofilización adecuadas incluyen, por ejemplo, las descritas en el documento EP 0 363 365 (McNeil-PPC Inc) patente de EE.UU. Nº. 4 178 695 (de A. Erbeia) y patente de EE.UU. Nº. 5 384 124 (de Farmalyoc), todas las cuales se incorporan en este documento como referencia. Típicamente, se coloca una

composición líquida que comprende un agente tensioactivo nanoparticulado o con un tamaño de micras y pululano en un recipiente adecuado y se congela a una temperatura de entre aproximadamente -5°C a aproximadamente-100°C. El agente tensioactivo nanoparticulado puede comprender además uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos a su superficie. Se pueden añadir uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables y/o plastificantes a la forma farmacéutica sólida. El líquido congelado se somete entonces a presión reducida durante un periodo de hasta aproximadamente 48 horas. La combinación de parámetros, tal como temperatura, presión, medio líquido y tamaño de lote afectará al tiempo requerido para el procedimiento de liofilización. En condiciones de temperatura reducida y presión, el disolvente congelado se elimina por sublimación proporcionando un sólido, poroso, la forma farmacéutica sólida que se desintegra rápidamente y que distribuye el agente tensioactivo a través.

**4. Granulación**

O bien, la forma farmacéutica sólida de la invención se puede preparar granulando en un lecho fluidizado una mezcla que comprende un líquido de un agente tensioactivo nanoparticulado o con un tamaño de micras y pululano para formar un granulado. El agente tensioactivo nanoparticulado puede comprender además uno o varios estabilizadores superficiales adsorbidos a su superficie. Se pueden añadir uno o varios azúcares farmacéuticamente aceptables y/o plastificantes a la forma farmacéutica sólida. Esto se sigue de la comprensión del granulado para formar una forma farmacéutica sólida.

**5. Tableteado**

Las formas farmacéuticas sólidas de la invención pueden estar en la forma de comprimidos para su administración oral. La preparación de tales comprimidos puede ser por tableteado farmacéutico o por técnicas de moldeo conocidas en la técnica. Los comprimidos de la invención pueden adoptar cualquier forma apropiada, tal como discoideo, redondo, oval, oblongo, cilíndrico, triangular, hexagonal y otros por el estilo.

Los polvos para tabletear se pueden formular en comprimidos por cualquier método conocido en la técnica. Los métodos adecuados incluyen, pero sin limitación, molienda, granulación en lecho fluidizado, granulación por secado, compresión directa, esferonización, coagulación por pulverización y atomización. Se proporcionan descripciones detalladas de métodos de tableteado en el Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. Vol. 11 (1995) (Mack Publishing Co., Pennsylvania); and Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 89, pp. 1633-1658 (Mach Publishing Company, 1990), ambas incorporadas específicamente como referencia.

En un procedimiento ejemplar, se puede preparar una forma farmacéutica sólida mezclando una composición del agente tensioactivo nanoparticulada con pululano y opcionalmente, otros excipientes para formar una mezcla que se comprime directamente después en comprimidos. Por ejemplo, el polvo del agente tensioactivo atomizado se puede mezclar con excipientes del comprimido usando un mezclador V-blender® (Mezclador de Laboratorio Blend Master, Patterson Kelley Co.) o un mezclador de alta cizalla, seguido de una compresión del polvo usando, por ejemplo, una prensa de Carver automatizada (Equipo de Laboratorio Carver), una prensa Korsch® de estación simple, o una prensa de comprimidos Fette® de alta velocidad.

Los comprimidos se pueden revestir o no. De ser revestidos, se pueden azucarar (para cubrir los sabores desagradables u olores y proteger contra la oxidación) o se pueden revestir con una película (una película delgada de una materia soluble en agua con objetivos similares).

**C. Administración de formas farmacéuticas sólidas que comprenden pululano**

La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto, incluyendo un mamífero o un ser humano, con las formas farmacéuticas sólidas de la invención. Las formas farmacéuticas sólidas administradas que comprenden pululano comprenden un inicio rápido de la actividad con una friabilidad baja.

En general, las composiciones de la invención serán administradas oralmente a un sujeto con necesidad de éstas usando un nivel de agente tensioactivo que sea suficiente para proporcionar el efecto fisiológico deseado. El sujeto puede ser un mamífero, tal como un animal doméstico o de compañía, pero preferiblemente es un sujeto humano. El nivel del agente tensioactivo necesario para dar el resultado fisiológico deseado es determinado fácilmente por cualquier experto en la técnica con referencia a textos estándares, tales como el de Goodman y Gillman y el Physician's Desk Reference.

Se proporcionan los ejemplos siguientes para ilustrar la presente invención. Hay que entender, sin embargo, que la invención no debe limitarse a las condiciones específicas o detalles descritos en estos ejemplos. A lo largo de toda la memoria descriptiva, algunas y todas las referencias a los documentos públicamente disponibles se incorporan específicamente en esta solicitud de patente como referencia.

**Ejemplo 1**

El objetivo de este ejemplo era preparar una forma farmacéutica sólida que disolución rápida del Compuesto A que comprende pululano.

Se preparó una dispersión del Compuesto A nanoparticulado combinando primero el Compuesto A al 10 % (p/p) y polivinilpirrolidona al 2,5 % (PVP K29/32) como estabilizador superficial, seguido del molido de la mezcla en condiciones de molido de energía alta en un molino DYNO® - KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) equipado con una cámara de lote de 150 centímetros cúbicos, utilizando medios de desgaste poliméricos de 500 Pm. El molido se llevó a cabo hasta conseguir un tamaño de partículas promedio final de 108 nm para las partículas del Compuesto A. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas Horiba LA-910 (Irvine, California).

Una mezcla de una disolución de pululano y una dispersión del Compuesto A nanoparticulado se preparó combinando una disolución de pululano (0,150 g), manitol (0,6 g) y agua para inyección (4,7 g) con 0,45 gramos de la dispersión nanoparticulada del Compuesto cristalino A.

Una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos se rellenó colocando 2,0 gramos de la mezcla de la disolución nanoparticulada del Compuesto A/pululano en cada pocillo. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas. Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron a los pocos segundos al ponerlas en aproximadamente 5 centímetros cúbicos de agua. Las medidas en un LA-910 de Horiba reveló un tamaño de partículas promedio de 136 nm para las partículas del Compuesto A en la dispersión reconstituida del Compuesto A.

Este ejemplo demuestra que las formas farmacéuticas sólidas de composiciones nanoparticuladas que comprenden pululano se pueden preparar, que dichas formas farmacéuticas tienen tiempos de desintegración notablemente cortos y una baja friabilidad (es decir, los comprimidos se podían manipular sin romperse), y que durante la reconstitución el agente tensioactivo nanoparticulado se dispersa sustancialmente de nuevo al tamaño de partículas presente antes de la incorporación del agente tensioactivo en una forma farmacéutica sólida. Este punto último es significativo, ya que si el agente tensioactivo nanoparticulado no se dispersa de nuevo sustancialmente, entonces la forma farmacéutica perderá las ventajas concedidas formulando el agente tensioactivo en un tamaño nanoparticulado; es decir, mayor biodisponibilidad, inicio más rápido de la actividad, etc.

**Ejemplo 2**

El objetivo de este ejemplo fue preparar una forma farmacéutica sólida de disolución rápida del Compuesto B que comprende pululano.

Una dispersión nanoparticulada del Compuesto B se preparó combinando el Compuesto B al 25 % (p/p), hidroxipropilcelulosa al 5 % (HPC-SL) y docusato de sodio al 0,25 %, después de moler la mezcla en condiciones de molido de alta energía en un molino DYNO® de KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) equipado con una cámara de recirculación de 300 centímetros cúbicos, utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm, hasta que se consiguió un tamaño de partículas promedio final de 152 nm para las partículas del Compuesto B. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas LA-910 de Horiba (Irvine, California).

Se preparó una disolución de pululano (0,375 g), manitol (0,375 g), glicerol (0,05 g) y agua para inyección (7,2 g). Después, se añadieron 2,0 gramos de la dispersión del Compuesto B nanoparticulado a la disolución de pululano.

Se rellenó una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos colocando 2,0 gramos de la mezcla de la dispersión del Compuesto B nanoparticulado/disolución de pululano en cada pocillo. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas.

Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron después de 1 minuto al ponerlas en aproximadamente 10 centímetros cúbicos de agua. Las medidas en un LA-910 de Horiba revelaron un tamaño de partículas promedio de 169 nm para las partículas del Compuesto B en la dispersión del Compuesto B reconstituido.

Este ejemplo demuestra que se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas de composiciones nanoparticuladas que comprenden pululano, que dichas formas farmacéuticas tienen tiempos de desintegración notablemente cortos y una friabilidad baja (es decir, los comprimidos se podían manipular sin romperse), y que durante la reconstitución el agente tensioactivo nanoparticulado se dispersa sustancialmente de nuevo al tamaño de partículas presente antes de la incorporación del agente tensioactivo en una forma farmacéutica sólida.

**Ejemplo 3**

El objetivo de este ejemplo fue preparar una forma farmacéutica sólida de disolución rápida de ciclosporina que comprende pululano. La ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®, SangCya®) se usa para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante. También se ha usado para tratar otras enfermedades, tales como la anemia aplásica, o para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

Se preparó una dispersión nanoparticulada de ciclosporina combinando ciclosporina al 15 % (p/p), HPC-SL al 4,15 % y docusato de sodio al 0,225 %, seguido del molido de la mezcla en condiciones de molido de alta energía en un

molino DYNO® de KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) equipado con una cámara de recirculación de 300 centímetros cúbicos, utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm, hasta que se consiguió un tamaño de partículas promedio final de 200 nm para las partículas de ciclosporina. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas LA-910 de Horiba (Irvine, California).

Se preparó una disolución de pululano (20,0 g), manitol (40,0 g), glicerol (10,0 g), y agua para inyección (596,7 g) y se añadieron a la disolución de pululano 133,3 gramos de la dispersión nanoparticulada de ciclosporina.

Se rellenó una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos colocando 2,0 gramos de la mezcla de la dispersión de ciclosporina nanoparticulada/disolución de pululano en cada pocillo. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas.

Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron a los pocos segundos al ponerlas en aproximadamente 5 centímetros cúbicos de agua. Las medidas en un Horiba LA - 910 revelaron un tamaño de partículas promedio de 258 nm para las partículas de ciclosporina en la dispersión de ciclosporina reconstituida.

Este ejemplo demuestra que se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas de composiciones nanoparticuladas que comprenden pululano, que dichas formas farmacéuticas tienen tiempos de desintegración notablemente cortos y una friabilidad baja (es decir, los comprimidos se podían manipular sin romperse), y que durante la reconstitución el agente tensioactivo nanoparticulado se dispersa sustancialmente de nuevo al tamaño de partículas presente antes de la incorporación del agente tensioactivo en una forma farmacéutica sólida.

**Ejemplo 4**

El objetivo de este ejemplo fue preparar una forma farmacéutica sólida de disolución rápida del Compuesto C y pululano.

Se preparó una dispersión nanoparticulada del Compuesto C combinando el Compuesto C al 25 % (p/p) y lisozima al 8 %. El NCD fue molido en condiciones de molido de alta energía en un molino DYNO® de KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza), utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm, hasta que se consiguió un tamaño de partículas promedio final de 116 nm para las partículas del Compuesto C. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas LA-910 de Horiba (Irvine, California).

Se preparó una disolución de pululano (0,5 g), manitol (0,5 g), y agua para inyección (7,0 g) y se añadieron a la disolución de pululano 2,0 gramos de la dispersión nanoparticulada del Compuesto C.

Se rellenó una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos colocando 2,0 gramos de la mezcla dispersión del Compuesto C nanoparticulado/disolución de pululano en cada pocillo. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas.

Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron a los 10 segundos al ponerlas en aproximadamente 15 centímetros cúbicos de agua. El tamaño de partículas reconstituido fue 155 nm.

Este ejemplo demuestra que se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas de composiciones nanoparticuladas que comprenden pululano, y que dichas formas farmacéuticas tienen tiempos de desintegración notablemente cortos y una friabilidad baja (es decir, los comprimidos se podían manipular sin romperse).

**Ejemplo 5**

El objetivo de este ejemplo fue preparar una forma farmacéutica sólida de disolución rápida del Compuesto D que comprende pululano.

Se preparó una dispersión del Compuesto D nanoparticulado combinando el Compuesto D al 10 % (p/p) y HPCSL al 2 %, seguido del molido de la mezcla en condiciones de molido de alta energía en un molino DYNO® de KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) equipado con una cámara de lote de 150 centímetros cúbicos, utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con microscopia óptica debido a la alta solubilidad del fármaco. El microscopio óptico mostró partículas pequeñas muy dispersadas.

Se diluyó la dispersión del Compuesto D al 10 % (p/p) postmoliendo con agua estéril para inyección haciendo 38 gramos de la dispersión del Compuesto D al 5 % (p/p). Se añadieron pululano (1,9 g) y manitol (3,8 g) a 38 gramos de la dispersión del Compuesto D nanoparticulado. Se añadió glicerina (0,12 g) a la dispersión de 8 gramos de pululano, manitol y el Compuesto D.

Se rellenó una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos colocando 2,0 gramos de la mezcla de la dispersión del Compuesto D nanoparticulado/disolución de pululano en cada pocillo. Cada pastilla contenía lo

siguiente: 0,100 g de pululano, 0,200 g de manitol, 0,030 g de glicerol y 0,100 g del Compuesto D. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas.

Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron a los 3 minutos al ponerlas en 40 centímetros cúbicos de agua. Durante la reconstitución en agua las partículas farmacéuticas se disolvieron completamente.

Este ejemplo demuestra que se pueden preparar las formas farmacéuticas sólidas de composiciones nanoparticuladas que comprenden pululano, y que dichas formas farmacéuticas tienen tiempos de desintegración notablemente cortos y una friabilidad baja (es decir, los comprimidos se podían manipular sin romperse).

**Ejemplo 6**

El objetivo de este ejemplo fue preparar una forma farmacéutica sólida de disolución rápida de la base libre del Compuesto D que comprende pululano.

Se preparó una dispersión de la base libre del Compuesto D nanoparticulado combinando la base libre del Compuesto D al 5 % (p/p), hidroxipropilmetilcelulosa al 1 % (HPMC), y docusato de sodio al 0,05 %, seguido del molido de la mezcla en condiciones de molido de alta energía en un molino DYNO® de KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) equipado con una cámara de lote de 150 centímetros cúbicos, utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm, hasta que se consiguió un tamaño de partículas promedio final de 258 nm para las partículas del Compuesto D. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas LA-910 de Horiba (Irvine, California).

Se añadió pululano (0,8 g) y manitol (1,6 g) a 16 gramos de la dispersión de la base libre del Compuesto D nanoparticulado. Se añadió glicerina (0,06 g) a 8 gramos de pululano, manitol y la dispersión de la base libre del Compuesto D.

Se rellenó una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos colocando 2,0 gramos de la mezcla de la dispersión de la base libre del Compuesto D nanoparticulada/disolución de pululano en cada pocillo. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas. Cada pastilla contenía lo siguiente: 0,100 g de pululano, 0,200 g de manitol, 0,015 g de glicerol y 0,100 g de la base libre del Compuesto D.

Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron después de 3,5 minutos al ponerlas en 40 centímetros cúbicos de agua. Las medidas en un LA-910 de Horiba revelaron un tamaño de partículas promedio de 268 nm para las partículas del Compuesto D en la dispersión del Compuesto D reconstituido.

Este ejemplo demuestra que se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas de composiciones nanoparticuladas que comprenden pululano, que dichas formas farmacéuticas tienen tiempos de desintegración notablemente cortos y una friabilidad baja (es decir, los comprimidos se podían manipular sin romperse), y que durante la reconstitución el agente tensioactivo nanoparticulado se dispersa sustancialmente de nuevo al tamaño de partículas presente antes de la incorporación del agente tensioactivo en una forma farmacéutica sólida.

**Ejemplo 7**

El objetivo de este ejemplo era probar la friabilidad de pastillas del Compuesto C nanoparticulado de fusión rápida que comprenden pululano.

La friabilidad mide la "robustez" de una forma farmacéutica. Esto es significativo porque las formas farmacéuticas que tienen una friabilidad alta son difíciles de envasar y tienen mayores costes de fabricación. Las formulaciones farmacéuticas de fusión rápida convencionales tienden a tener una friabilidad alta.

Se preparó una dispersión nanoparticulada del Compuesto C combinando el Compuesto C al 25 % (p/p), polivinilpirrolidona al 5 % (PVP K29/32) y docusato de sodio al 0,1 %. El NCD fue molido en condiciones de molido de alta energía en un molino DYNO® de KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza), utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm, hasta que se consiguió un tamaño de partículas promedio final de 354 nm. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas Horiba LA - 910 (Irvine, California).

Se preparó una disolución de pululano (3,0 g), manitol (3,0 g) y agua para inyección (42,0 g) y se añadieron a la disolución de pululano 12,0 gramos de la dispersión nanoparticulada del Compuesto C. Después de la liofilización, se analizaron en un friabilizador 14 de las pastillas (modelo 45-2000 de VanKel). Las pastillas tenían un peso inicial de 4,5197 gramos. Las pastillas se pulieron para 100 pastillas, se retiraron individualmente, y se eliminó cualquier polvo restante. Ninguna de las pastillas se fracturó y el peso final fue 4,4940 gramos.

La prueba de friabilidad del comprimido de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) no acepta ninguna rotura en los comprimidos y una pérdida de peso del < 1 %. Como no se observó ningún comprimido roto y la pérdida de peso

fue de sólo el 0,6 %, las pastillas del Compuesto C de fusión rápida satisfacen los requerimientos de friabilidad del comprimido según la USP.

**Ejemplo 8**

El objetivo de este ejemplo fue preparar una forma de dosis sólida de naproxeno que comprende pululano.

Se preparó una dispersión de naproxeno nanoparticulada como sigue. Una mezcla acuosa de naproxeno al 30 % (p/p) y lisozima al 7,5 % como estabilizador superficial fue molida en condiciones de molido de alta energía en un sistema NanoMill-2 (Elan Drug Delivery) equipado con un recipiente de recirculación de 20 litros y utilizando 500 μm de medio de desgaste polimérico. El tamaño de partículas de naproxeno promedio después de moler fue 96 nm, con D90 de 139 nm. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas LA-910 de Horiba (Irvine, California).
Se preparó una disolución de pululano (1,8 g), manitol (6,0 g), glicerol (1,2 g) y agua para inyección (31,0 g) y se añadieron 20,0 gramos de una dispersión nanoparticulada de naproxeno. El NCD contenía naproxeno al 30 % (p/p) y lisozima al 7,5 % como estabilizador superficial. El NCD fue molido en condiciones de molido de alta energía en un sistema NanoMill-2 equipado con un recipiente de recirculación de 20 litros y utilizando un medio de desgaste polimérico de 500 μm. El tamaño de partículas antes de la liofilización fue 96 nm. Se realizó un análisis del tamaño de partículas con un analizador del tamaño de partículas LA-910 de Horiba (Irvine, California).

Se rellenó una bandeja de pastillas con pocillos de 2,5 centímetros cúbicos colocando 2,0 gramos de la mezcla NCD/Pululano en cada pocillo. La bandeja se liofilizó después durante 48 horas. Después de la liofilización, las pastillas mostraron una buena composición física y se podían manipular sin romperse. Las pastillas se desintegraron a los pocos segundos al ponerlas en aproximadamente 5 cc de agua. El tamaño de las partículas de naproxeno promedio fue de 118 nm, medido para las pastillas reconstituidas, con un D90 de 160 nm.

## REIVINDICACIONES

**1.** Una forma farmacéutica sólida que comprende:

(a) al menos un agente tensioactivo que tiene un tamaño de partículas promedio eficaz, antes de la inclusión en la forma farmacéutica, de menos de aproximadamente 2 micras; y

(b) pululano;

en la que la forma farmacéutica sólida tiene una friabilidad de menos de aproximadamente el 1 %.

**2.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1 que tiene una friabilidad seleccionada del grupo que consiste en menos de aproximadamente el 1 %, menos de aproximadamente el 0,9 %, menos de aproximadamente el 0,8 %, menos de aproximadamente el 0,7 %, menos de aproximadamente el 0,6 %, menos de aproximadamente el 0,5 %, menos de aproximadamente el 0,4 %, menos de aproximadamente el 0,3 %, y menos de aproximadamente el 0,2 %.

**3.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además:

(a) al menos un azúcar farmacéuticamente aceptable; y/o

(b) al menos un plastificante farmacéuticamente aceptable; y/o

(c) al menos un agente efervescente.

**4.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 3, en la que:

(a) dicho azúcar se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, xilitol, lactosa, manitol, sorbitol, glucosa, manosa, fructosa, y trehalosa; y/o

(b) dicho plastificante es glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o sorbitol.

**5.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que la concentración de uno o varios:

(a) azúcares farmacéuticamente aceptables puede variar de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % (p/p), según el peso total de la composición seca; y/o

(b) plastificantes farmacéuticamente aceptables puede variar de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 70 % (p/p), según el peso total de la composición seca.

**6.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha composición ha sido liofilizada.

**7.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha forma farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de aerosol, formulaciones liofilizadas, comprimidos, pastillas sólidas, cápsulas y polvos.

**8.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 7, en la que dicha forma farmacéutica es una forma farmacéutica de fusión rápida que se desintegra o se disuelve sustancialmente completamente con el contacto de la saliva en un período de tiempo seleccionado del grupo que consiste en menos de aproximadamente 4 minutos, menos de aproximadamente 3,5 minutos, menos de aproximadamente 3 minutos, menos de aproximadamente 2,5 minutos, menos de aproximadamente 2 minutos, menos de aproximadamente 90 segundos, menos de aproximadamente 60 segundos, menos de aproximadamente 45 segundos, menos de aproximadamente 30 segundos, menos de aproximadamente 20 segundos, menos de aproximadamente 15 segundos, menos de aproximadamente 10 segundos y menos de aproximadamente 5 segundos.

**9.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicho agente tensioactivo;

(a) es soluble en agua o poco soluble en agua; y/o

(b) tiene propiedades muy tóxicas y/o muy potentes; y/o

(c) está en la forma de partículas cristalinas, partículas semicristalinas, partículas amorfas, partículas semiamorfas, o una mezcla de éstas.

**10.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicho agente tensioactivo tiene un tamaño de partículas promedio eficaz, antes de la inclusión en la forma farmacéutica, seleccionado del grupo que consiste en menos de aproximadamente 1900 nm, menos de aproximadamente 1800 nm, menos de aproximadamente 1700 nm, menos de aproximadamente 1600 nm, menos de aproximadamente 1500 nm, menos de aproximadamente 1400 nm, menos de aproximadamente 1300 nm, menos de aproximadamente 1200 nm, menos de

aproximadamente 1100 nm, menos de aproximadamente 1000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm y menos de aproximadamente 50 nm.

**11.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que al menos un agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, agentes anticáncer, NSAID, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos antiobesidad, corticosteroides, inhibidores de elastasa, analgésicos, anti-fúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, agentes analgésicos, cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, anthelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensores, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunodepresores, agentes antitiroides, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes, astringentes, agentes de bloqueo del beta-adrenoceptor, derivados de la sangre y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, depresores anti-tusivos, reactivos diagnósticos, reactivos de representación diagnósticos, diuréticos, dopaminérgicos, hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes de regulación de los lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, paratiroidea calcitonina y bifosfonatos, prostaglandinas, productos radio - farmacéuticos, hormonas sexuales, agentes antialérgicos, estimulantes y anoréticos, agentes simpatomiméticos, de tiroides, vasodilatadores, xantinas, fármacos anti-acné, formulaciones de alfa-hidroxi, terapias de fibrosis quística, terapias antiasmáticas, terapias de enfisema, terapias para el síndrome de angustia respiratoria, terapias para la bronquitis crónica, terapias para enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, terapias de rechazo de trasplante de órgano, terapias para la tuberculosis y otras infecciones de los pulmones y las terapias de enfermedades respiratorias asociadas al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

**12.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 11, en la que el nutracéutico se selecciona del grupo que consiste en suplementos alimenticios, vitaminas, minerales, hierbas, alimentos curativos que tienen propiedades médicas o farmacéuticas en el cuerpo, ácido fólico, ácidos grasos, extractos de fruta y verduras, vitamina y suplementos minerales, fosfatidilserina, ácido lipoico, melatonina, glucosamina/condroitina, Áloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos, té verde, licopeno, alimentos enteros, aditivos alimenticios, hierbas, fitonutrientes, antioxidantes, componentes flavonoides de las frutas, aceite de onagra, semillas de lino, aceites de pescados y animales marinos y probióticos.

**13.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además al menos un estabilizador superficial, que es adsorbido o está unido a la superficie del agente tensioactivo antes de la inclusión en la forma farmacéutica.

**14.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la concentración de pululano

(a) se selecciona del grupo que consiste en de aproximadamente 99,9 % a aproximadamente 0,1 % (p/p), de aproximadamente 85 % a aproximadamente 1 % (p/p), de aproximadamente 60 % a aproximadamente 5 % (p/p) y de aproximadamente 30 % a aproximadamente 10 % en peso según el peso total de la composición seca; y/o

(b) el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en de aproximadamente 99,9 % a aproximadamente 0,01 %, de aproximadamente 99,5 % a aproximadamente 0,001 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 0,1 %, y de aproximadamente 90 % a aproximadamente 0,5 % (p/p), en peso según el peso total de la composición seca, no incluyendo otros excipientes; y/o

(c) al menos un estabilizador superficial se selecciona del grupo que consiste en de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 99,9 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 % y de aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 % en peso, según el peso seco combinado total de al menos un agente tensioactivo y al menos un estabilizador superficial, no incluyendo otros excipientes.

**15.** La forma farmacéutica sólida de la reivindicación 13 o 14, en la que al menos un estabilizador superficial se selecciona del grupo que consiste en un estabilizador superficial no iónico, un estabilizador de la superficie aniónico, un estabilizador de la superficie catiónico y un estabilizador superficial iónico.

**16.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en la que al menos un estabilizador superficial se selecciona del grupo que consiste en cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, fosfatidas, dextrano, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, estearatos y sales de ácido esteárico, ácido estearato de calcio, monostearato de glicerol, alcohol cetoestearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres de polioxietilen-alquilo, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, polietilenglicoles, bromuro de dodecil trimetil amonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, poli(alcohol de vinilo), polivinilpirrolidona, polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y

formaldehído, poloxámeros, poloxaminas, un fosfolípido cargado, dimiristoil fosfatidil glicerol, dioctilsulfosuccinato, dialquilésteres del sodio del ácido sulfosuccínico, lauril sulfato de sodio, sulfonatos de alquil aril poliéter, mezclas de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa, copolímeros de tribloque con la estructura: -(-PEO)-(-PBO-)-(-PEO-)-, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glucopiranósido, n-decil β-D-maltopiranósido, n-dodecil β-D-glucopiranósido, n-dodecil β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β-D-glucopiranósido, n-heptil β-D-tioglucósido, n-hexil β-D-glucopiranósido, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil β-D-glucopiranósido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β-D-glucopiranósido, octil β-D-tioglucopiranósido, lisozima, un fosfolípido derivatizado de PEG, colesterol derivatizado de PEG, un derivado de colesterol derivatizado de PEG, una vitamina A derivatizada de PEG, vitamina E derivatizada de PEG, copolímeros aleatorios de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polímeros catiónicos, biopolímeros catiónicos, polisacáridos catiónicos, celulósicos catiónicos, alginato catiónico, compuestos no poliméricos catiónicos, fosfolípidos catiónicos, lípidos catiónicos, cloruro de benzalkonio, compuestos de sulfonio, compuestos de fosfonio, compuestos de amonio cuarternario, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)etilamonio, cloruro de trimetilamonio de coco, bromuro de trimetilamonio de coco, cloruro de metil-dihidroxietil-amonio de coco, bromuro de metil-dihidroxietil-amonio de coco, cloruro de decil-trietil-amonio, cloruro de decil-dimetil-hidroxietil-amonio, bromuro de decil-dimetil-hidroxietil-amonio, cloruro de dimetil C12-15hidroxietil-amonio, bromuro de dimetil C12-15hidroxietil-amonio, cloruro de dimetil-hidroxietil-amonio de coco, bromuro de dimetil-hidroxietil-amonio de coco, metil-sulfato de miristil-trimetil-amonio, cloruro de lauril-dimetil-bencil-amonio, bromuro de lauril-dimetil-bencil-amonio, cloruro de lauril-dimetil (etenoxi)4 amonio, bromuro de lauril-dimetil (etenoxi)4 amonio, cloruro de N-alquil (C12-18)dimetilbencil amonio, cloruro de N-alquil (C14-18)dimetil-bencil amonio, monohidrato de cloruro de N-tetradecilidimetilbencil amonio, cloruro de dimetil didecil amonio, cloruro de N-alquilo y dimetil (C12-14) 1-naftilmetil amonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquil-trimetilamonio y sales de dialquil-dimetilamonio, cloruro de lauril trimetil amonio, sal de alquilamidoalquildialquilamonio etoxilado, una sal de trialquil amonio etoxilada, cloruro de dialquilbenceno dialquilamonio, cloruro de N-didecildimetil amonio, monohidrato de cloruro de N-tetradecildimetilbencil amonio, cloruro de N-alquil(C12-14) dimetil 1-naftilmetil amonio, cloruro de dodecildimetilbencil amonio, cloruro de dialquil bencenoalquil amonio, cloruro de lauril trimetil amonio, cloruro de alquilbencil metil amonio, bromuro de alquil bencil dimetil amonio, bromuros de trimetil C12 amonio, bromuros de trimetil C15 amonio, bromuros de trimetil C17 amonio, cloruro de dodecilbencil trietil amonio, cloruro de poli-dialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetil amonio, halogenuros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetil metil amonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrietilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metil trioctilamonio, POLYQUAT 10™, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de bencil trimetilamonio, ésteres de colina, cloruro de benzalkonio, compuestos de cloruro de estearalkonio, bromuro de cetil piridinio, cloruro de cetil piridinio, sales de haluro de polioxietilalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOL™ y ALKAQUAT™, sales de alquil piridinio; aminas, sales de amina, óxidos de amina; sales de imida azolinio; acrilamidas cuaternarias protonadas; polímeros metilados cuaternarios, guar catiónico, bromuro de polimetilmetacrilato de trimetilamonio, dimetil sulfato de metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetilo, bromuro de hexadeciltrimetil amonio, poli(bromuro de 2-metacriloxietiltrimetilamonio) (S1001), di metilsulfato cuarternario de poli(N-vinilpirrolidona/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo) (S1002), y poli(cloruro de 2-metilacriloxiamidopropiltrimetilamonio) (S1004).

**17.** La forma farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 que comprende uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

**18.** El uso de una forma farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento.