



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 646**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04810201 .6**

96 Fecha de presentación : **02.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1686962**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54 Título: **Composiciones en forma de nanopartículas que tienen un péptido como estabilizante superficial.**

30 Prioridad: **05.11.2003 US 517106 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

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

72 Inventor/es: **Cunningham, James y**
Liversidge, Elaine, Merisko

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 646 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones en forma de nanopartículas que tienen un péptido como estabilizante superficial

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones nanoparticuladas de agentes activos que tienen un péptido adsorbido sobre la superficie o asociado con la superficie del agente activo como estabilizante de la superficie, y a métodos de preparación y uso de tales composiciones.

Antecedentes de la invención

10 Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, descritas primeramente en la patente de EE.UU. No. 5.145.684 ("la patente '684"), son partículas que consisten en un agente terapéutico o de diagnóstico escasamente soluble que tienen adsorbido sobre su superficie o asociado con su superficie un estabilizante superficial no entrecruzado. La patente '684 describe el uso de una diversidad de estabilizantes superficiales para composiciones nanoparticuladas. El uso de un péptido como estabilizante superficial para composiciones nanoparticuladas de agentes activos no está descrito en la patente '684.

15 La patente '684 describe un método de selección de agentes activos identificando estabilizantes superficiales, útiles, que permiten producir una composición nanoparticulada estable, sin aglomerar, para todos los agentes activos. Además, los estabilizantes superficiales conocidos pueden ser incapaces de producir una composición nanoparticulada estable, sin aglomerar, para determinados agentes activos. Por tanto, existe la necesidad en la técnica de identificar nuevos estabilizantes superficiales, útiles para producir composiciones nanoparticuladas de agentes activos.
20 Adicionalmente, tales nuevos estabilizantes superficiales pueden poseer propiedades superiores respecto a los estabilizantes superficiales anteriormente conocidos.

Métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas de agentes activos están descritos, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.518.187 y 5.862.999, ambas para "Método de molienda de sustancias farmacéuticas"; patente de EE.UU. No. 5.718.388 para "Método continuo de molienda de sustancias farmacéuticas"; y la patente de
25 EE.UU. No. 5.510.118 para "Procedimiento de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas".

30 Composiciones nanoparticuladas de agentes activos están descritas también, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.298.262 para "Uso de modificadores iónicos del punto de enturbiamiento para evitar la agregación de partículas durante la esterilización"; 5.302.401 para "Método para reducir el crecimiento del tamaño de partícula durante la liofilización"; 5.318.767 para "Composiciones de contraste de rayos X útiles en representaciones ópticas médicas"; 5.326.552 para "Nueva formulación de agentes de contraste de rayos X nanoparticulados, de combinaciones sanguíneas, usando tensioactivos no iónicos de peso molecular alto"; 5.328.404 para "Método de representación óptica de rayos X usando propanodioatos aromáticos yodados"; 5.336.507 para "Uso de fosfolípidos con carga para reducir la agregación de nanopartículas"; 5.340.564 para "Formulaciones que comprenden Olin 10-G para evitar la agregación de partículas y aumentar la estabilidad"; 5.346.702 para "Uso de modificadores no iónicos del punto de enturbiamiento para minimizar la agregación de nanopartículas durante la esterilización"; 5.349.957 para "Preparación y propiedades magnéticas de partículas muy pequeñas de dextrano-magnético"; 5.352.459 para "Uso de modificadores superficiales purificados para evitar la agregación de partículas durante la esterilización"; 5.399.363 y 5.494.683, ambas para "Nanopartículas de compuestos anticancerosos modificadas en la superficie"; 40 5.401.492 para "Partículas de manganeso no magnéticas insolubles en agua como agentes de intensificación de la resonancia magnética"; 5.429.824 para "Uso de Tiloxapol como estabilizante de nanopartículas"; 5.447.710 para "Método de fabricación de agentes de contraste de rayos X de combinaciones sanguíneas usando tensioactivos no iónicos de peso molecular alto"; 5.451.393 para "Composiciones de contraste de rayos X útiles en representaciones ópticas médicas"; 5.466.440 para "Formulaciones de agentes de contraste de rayos X, orales, para diagnósticos gastrointestinales, en combinación con arcillas farmacéuticamente aceptables"; 5.470.583 para "Método de preparación de composiciones nanoparticuladas que contienen fosfolípidos con carga para reducir la agregación"; 5.472.683 para "Anhídridos carbámicos mixtos de diagnóstico, nanoparticulados, para representaciones ópticas de combinaciones sanguíneas y del sistema linfático"; 5.500.204 para "Dímeros de diagnóstico nanoparticulados como agentes de contraste de rayos X pra representaciones ópticas de combinaciones sanguíneas y del sistema linfático"; 50 5.518.738 para "Formulaciones nanoparticuladas de NSAIDs"; 5.521.218 para "Derivados de yodopamida nanoparticulados para uso como agentes de contraste de rayos X"; 5.525.328 para "Agentes de contraste de rayos X de ésteres diatrizoxi, de diagnóstico, nanoparticulados, para representaciones ópticas de combinaciones de sangre y del sistema linfático"; 5.543.133 para "Procedimiento de preparación de composiciones de contraste de rayos X que contienen nanopartículas"; 5.552.160 para "Nanopartículas de NSAIDs modificadas en la superficie"; 5.560.931 para "Formulaciones de compuestos en forma de dispersiones nanoparticuladas en aceites o ácidos grasos digestibles"; 55 5.565.188 para "Copolímeros de bloques polialquilénicos como modificadores de superficies de nanopartículas"; 5.569.448 para "Tensioactivo de copolímeros de bloques no iónicos, sulfatados, como revestimientos estabilizantes

5.569.448 para "Tensioactivo de copolímero de bloques no iónico, sulfatado, como revestimientos estabilizantes de nanopartículas"; 5.571.536 para "Formulaciones de compuestos en forma de dispersiones nanoparticuladas de aceites o ácidos grasos digestibles"; 5.573.749 para Anhídridos carboxílicos mixtos de diagnóstico, nanoparticulados, como agentes de contraste de rayos X para representaciones ópticas de combinaciones de sangre y de sistema linfático"; 5.573.750 para "Agentes de contraste de rayos X para representaciones ópticas de diagnóstico"; 5.573.750 para "Agentes de contraste de rayos X para representaciones ópticas, de diagnóstico"; 5.573.783 para "Matrices de películas nanoparticuladas redispersables con revestimientos protectores"; 5.580.579 para "Adhesión específica al sitio dentro del tracto GI usando nanopartículas estabilizadas con polímeros lineales de poli(óxido de etileno), de peso molecular alto"; 5.585.108 para "Formulaciones de agentes terapéuticos gastrointestinales, orales, en combinación con arcillas farmacéuticamente aceptables"; 5.587.143 para "Tensioactivos de copolímeros de bloques de óxido de butileno-óxido de etileno como revestimientos estabilizantes de composiciones nanoparticuladas"; 5.591.456 para "Naproxeno molido con hidroxipropilcelulosa como estabilizante de dispersiones"; 5.593.657 para "Nuevas formulaciones de sales de bario estabilizadas con estabilizantes no iónicos y aniónicos"; 5.622.938 para "Tensioactivo a base de azúcar para nanocristales"; 5.628.981 para "Formulaciones mejoradas de agentes de contraste de rayos X de diagnóstico, gastrointestinales, orales, y agentes terapéuticos gastrointestinales orales"; 5.643.552 para "Anhídridos carbónicos mixtos de diagnóstico, nanoparticulados, como agentes de contraste de rayos X para representaciones ópticas de combinaciones de sangre y del sistema linfático"; 5.718.388 para "Método continuo de molienda de sustancias farmacéuticas"; 5.718.919 para "Nanopartículas que contienen el enantiómero R(-) del ibuprofeno"; 5.747-001 para "Aerosoles que contienen dispersiones de nanopartículas de beclometasona"; 5.834.025 para "Reducción de reacciones fisiológicas adversas inducidas por formulaciones nanoparticuladas administradas por vía intravenosa"; 6.045.829 "Formulaciones nanocristalinas de inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) usando estabilizantes superficiales celulósicos"; 6.068.858 para "Métodos de preparación de formulaciones nanocristalinas de inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) usando estabilizantes superficiales celulósicos"; 6.153.225 para "Formulaciones inyectables de naproxeno nanoparticulado"; 6.165.506 para "Nueva forma farmacéutica sólida de naproxeno nanoparticulado"; 6.221.400 para "Métodos de tratamiento de mamíferos usando formulaciones nanocristalinas de inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)"; 6.264.922 para "Aerosoles nebulizados que contienen dispersiones de nanopartículas"; 6.267.989 para "Métodos para prevenir el crecimiento de cristales y la agregación de partículas de composiciones nanoparticuladas"; 6.270.806 para "Uso de lípidos derivatizados con PEG como estabilizantes superficiales de composiciones nanoparticuladas"; 6.316.029 para "Forma farmacéutica sólida para administración oral que se desintegra rápidamente"; 6.375.986 para "Composiciones farmacéuticas nanoparticuladas sólidas que comprenden una combinación sinérgica de un estabilizante superficial polimérico y sulfosuccinato de dioctilo y sodio"; 6.428.814 para "Composiciones nanoparticuladas bioadhesivas que poseen estabilizantes superficiales catiónicos"; 6.431.478 para "Molienda a pequeña escala"; 6.432.381 para "Métodos para dirigir la distribución de fármacos hacia el tracto gastrointestinal inferior y/o superior"; Patente No. 6.582.285 para "Aparato para la molienda sanitaria en húmedo"; 6.592.903 para "Dispersiones nanoparticuladas que comprenden una combinación sinérgica de un estabilizante superficial polimérico y sulfosuccinato de dioctilo y sodio"; 6.742.734 para "Sistema y Método de molienda de materiales"; y 6.745.962 para "Molienda a pequeña escala y su método". Además, la solicitud de patente de EE.UU. No. 20020012675 A1, publicada el 31 de Enero de 2002, para "Cesión regulada de composiciones nanoparticuladas" y el documento WO 02/098565 para "Sistema y método de molienda de materiales", describen composiciones nanoparticuladas de agentes activos. Ninguna de estas referencias describen composiciones nanoparticuladas de agentes activos que comprenden un estabilizante superficial peptídico".

Composiciones de partículas pequeñas amorfas figuran descritas, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 4.783.484 para "Composición particulada y su uso como agente antimicrobiano"; 4.826.689 para "Método de fabricación de partículas de tamaño uniforme partiendo de compuestos orgánicos insolubles en agua"; 4.997.454 para "Método de fabricación de partículas de tamaño uniforme partiendo de compuestos insolubles"; 5.741.522 para "Partículas porosas ultrapequeñas, sin agregar, de tamaño uniforme para retener burbujas gaseosas en su interior y métodos; y 5.776.496 para "Partículas porosas ultrapequeñas para intensificar la dispersión inversa por ultrasonidos".

Existe en la técnica la necesidad de nuevos estabilizantes superficiales útiles para preparar composiciones nanoparticuladas de agentes activos. La presente invención satisface esta necesidad.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones nanoparticuladas que comprenden, por lo menos, un agente activo e hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, adsorbido sobre la superficie del agente activo o asociado con su superficie, en las que la composición no comprende nistatina ni una de sus sales.

Otro aspecto de la invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden una composición nanoparticulada de un agente activo, de la invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden, preferiblemente, por lo menos, un agente activo, hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como cualesquiera excipientes deseados.

Todavía, en otra realización, la invención está dirigida a composiciones nanoparticuladas de agentes activos, bioadhesivos, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial. Tales composiciones pueden revestir el intestino, o el sitio de aplicación deseado, y quedar retenidas durante un período de tiempo, aumentando con ello la eficacia del agente activo así como eliminando o haciendo disminuir la frecuencia de administración.

La invención describe, además, un método de preparación de composiciones nanoparticuladas de agentes activos que tienen un estabilizante superficial peptídico adsorbido sobre la superficie del agente activo o asociado con su superficie. Tal método comprende poner en contacto un agente activo con hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 durante un período de tiempo y en condiciones suficientes para proporcionar una composición nanoparticulada de agente activo/péptido. El estabilizante superficial peptídico puede ponerse en contacto con el agente activo o bien antes, preferiblemente durante, o bien después de la disminución del tamaño del agente activo.

La presente invención puede ser usada en un método de tratamiento que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición nanoparticulada de un agente activo, según la invención.

Tanto la descripción general anterior como la descripción detallada que sigue son sirven de ejemplo son explicativas, y están destinadas a proporcionar una explicación adicional de la invención reivindicada. Otros objetos, ventajas y características nuevas serán evidentes con facilidad para los expertos en la técnica partiendo de la descripción detallada de la invención que figura a continuación..

Descripción breve de los dibujos

Figura 1: Muestra fotomicrografías representativas de cristales de nistatina antes (Fig. 1A) y después (Fig. 1B) de moler.

Figura 2: Muestra los resultados de monitorizar la estabilidad del tamaño de partícula a lo largo del tiempo, a 5°C (línea llena), 25°C (línea de trazos) y 40°C (línea de puntos), de una composición nanoparticulada de nistatina que comprende el péptido hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial; y la

Figura 3: Muestra microfotografías representativas de células con partículas aniónicas (Fig. 3A) y partículas catiónicas (Fig. 3B).

Las figuras 1 a 3 han sido retenidas con fines de claridad, aun cuando el compuesto nistatina no esta comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones que comprenden agentes activos nanoparticuladas que tienen por lo menos hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 adsorbido sobre su superficie o asociado con su superficie, y a métodos de preparación y uso de tales composiciones nanoparticuladas, en las que la composición no comprende nistatina ni una de sus sales.

Como enseña la patente '684, no todas las combinaciones de estabilizante superficial y agente activo pueden por resultado una composición nanoparticulada estable. El descubrimiento de la presente invención es sorprendente ya que los péptidos son compuestos biológicos que poseen estructuras secundarias y terciarias que son críticas para la actividad del péptido. Resultó sorprendente que el hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 pudiera emplearse con éxito para estabilizar un agente activo nanoparticulado. Además, fue aún más sorprendente que la molienda de un estabilizante superficial peptídico no cambiara la actividad ni la función del péptido.

Se define un "péptido" como un compuesto que consiste en dos o más aminoácidos en que el grupo carboxilo en posición alfa de uno de ellos está unido al grupo amino en posición alfa del otro. Un polipéptido es una cadena peptídica larga. Una proteína es una macromolécula grande compuesta de una o más cadenas de polipéptidos. En el contexto de la presente invención "péptido" alude a un péptido o a un polipéptido, pero no a una proteína.

Una característica sorprendente de los péptidos es que poseen estructuras tridimensionales bien definidas. Los péptidos se pliegan en estructuras compactas con longitudes nominales de unión. La fuerte tendencia de los restos de aminoácidos hidrófobos para huir del agua, conduce el plegado de los péptidos solubles.

Una cadena polipeptídica alargada o dispuesta aleatoriamente está desprovista de actividad biológica. Este hecho es debido a que la función de un péptido surge de su conformación, que es la disposición tridimensional de los átomos de una estructura. Véase, por ejemplo, la publicación de L. Stryer, *Biochemistry*, 3ª Edición, p. 1-41 (W.H. Freeman and Co., NY, 1988). Las secuencias de aminoácidos son importantes debido a que estas secuencias especifican la conformación de los péptidos. *Id.*

Los péptidos poseen varias estructuras definidas diferentes, que incluyen una estructura primaria, secundaria y terciaria. La estructura primaria de un péptido es, generalmente, la secuencia de aminoácidos del péptido y la

posición de disulfuros. Véase, por ejemplo, la publicación de L. Stryer, *Biochemistry*, 3ª Edición, p. 31 (W.H. Freeman and Co., NY, 1988). La estructura secundaria se refiere a la disposición espacial de restos de aminoácidos que están cerca unos de otros en la secuencia lineal. Son ejemplos de estas relaciones estéricas las estructuras conocidas como de hélice alfa, de una hoja plegada beta y de una hélice de colágeno. *Id.* La estructura terciaria alude a la disposición espacial de restos de aminoácidos en un péptido o un polipéptido que están muy separados en la secuencia lineal.

Las proteínas, que comprenden múltiples cadenas de polipéptidos, poseen también una estructura cuaternaria, que se refiere a la disposición espacial de las subunidades de polipéptidos y a la naturaleza de sus contactos. *Id.*

Además de posibilitar el uso de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial de agentes activos nanoparticulados, este descubrimiento es importante dado que el estabilizante superficial peptídico de las composiciones de la invención puede poseer, asimismo, propiedades terapéuticas o de diagnóstico. Este hecho contrasta con las composiciones nanoparticuladas de agentes activos de la técnica anterior, en las que el estabilizante superficial es, en general, un tensioactivo, que carece de tales propiedades terapéuticas o de diagnóstico.

Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, pueden ofrecer también, las siguientes ventajas en comparación con las composiciones no nanoparticuladas de agentes activos, convencionales, anteriores: (1) comienzo de acción más rápida; (2) disminución potencial de la frecuencia de administración; (3) dosis más pequeñas de agentes activos requeridas para obtener el mismo efecto farmacológico; (4) biodisponibilidad aumentada; (5) velocidad de disolución aumentada; (6) características de comportamiento mejoradas para la administración oral o por inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, tales como mayor carga de dosis de agente activo y volúmenes más pequeños de comprimidos o dosis de líquidos; (7) perfiles farmacocinéticos mejorados, tales como los perfiles T_{max} , C_{max} y AUC mejorados; (8) perfiles farmacocinéticos de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos sustancialmente similares o bioequivalentes cuando se administran en el estado con alimento ingerido frente al estado de ayuno; (9) composiciones bioadhesivas de agentes activos, que pueden revestir el intestino o el lugar de aplicación deseado y ser retenidas durante un período prolongado de tiempo, aumentándose con ello la eficacia del agente activo así como también eliminándose o disminuyéndose la frecuencia de administración; (10) alta capacidad de redispersión de las partículas de agentes activos nanoparticulados presentes en las composiciones de la invención después de administrar; (11) las composiciones nanoparticuladas de agentes activos pueden ser formuladas en forma seca que se redispersa con facilidad; (12) pueden prepararse formas farmacéuticas líquidas nanoparticuladas de agentes activos, de baja viscosidad; (13) para composiciones nanoparticuladas líquidas de agentes activos que tienen baja viscosidad, mejor aceptación por el paciente, debida a la percepción de una formulación más ligera, más fácil de ingerir y digerir; (14) para composiciones nanoparticuladas líquidas de agentes activos que poseen baja viscosidad, facilidad de dispensación debido a que puede usarse una taza o una jeringuilla; (15) las composiciones nanoparticuladas de agentes activos pueden ser usadas en asociación con otros agentes activos; (16) las composiciones nanoparticuladas de agentes activos pueden ser esterilizadas por filtración; (17) las composiciones nanoparticuladas de agentes activos son adecuadas para administración parenteral; y (18) las composiciones nanoparticuladas de agentes activos no requieren disolventes orgánicos ni un pH extremo.

La forma de administración preferida de la invención es una forma farmacéutica sólida, aun cuando puede utilizarse cualquier forma de administración aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las formas farmacéuticas que sirven de ejemplo incluyen, aun cuando no se limita a ellas, comprimidos, cápsulas, bolsitas, trociscos, polvos, píldoras, gránulos, dispersiones líquidas, suspensiones orales, geles, aerosoles (con inclusión de nasales y pulmonares), pomadas y cremas.

La forma farmacéutica de la invención puede ser, por ejemplo, una forma farmacéutica de fusión rápida, una forma farmacéutica de cesión regulada, una forma farmacéutica liofilizada, una forma farmacéutica de cesión retardada, una forma farmacéutica de cesión prolongada, una forma farmacéutica de cesión pulsátil, una forma farmacéutica de cesión inmediata y de cesión regulada, mixta, o una de sus combinaciones.

Además, las composiciones de la invención pueden formularse para cualquier vía de administración adecuada, tal como administración por vía oral, pulmonar, rectal, oftálmica, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local, bucal, nasal o tópica.

La presente invención se describe en esta memoria utilizando diversas definiciones, como se expone más adelante y durante toda la solicitud de patente.

Tal como se usa en esta memoria, "aproximadamente" será entendido por los expertos en la técnica y podrá variar en alguna extensión en el contexto en el que se use. Si existen usos del término que no quedan claros para los expertos en la técnica dado el contexto en que se usa, "aproximadamente" significa más o menos 10% del término particular.

“Convencional” o “agente activo no nanoparticulado” significa un agente activo que está solubilizado o que tiene un tamaño medio de partícula, eficaz, mayor que 2 micrómetros, aproximadamente. Los agentes activos nanoparticulados definidos en esta memoria poseen un tamaño medio de partícula, eficaz, menor que 2 micrómetros, aproximadamente.

5 “Farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en esta memoria, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del juicio médico lógico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo.

10 “Sales farmacéuticamente aceptables”, tal como se emplea en esta memoria, alude a derivados en que el compuesto padre ha sido modificado preparando sales de ácido o de base del mismo. Como ejemplos de sales farmacéuticas aceptables se incluyen, aun cuando no se limita a ellas, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptable incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto padre formadas, por ejemplo, partiendo de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y semejantes; y las sales preparadas partiendo de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y semejantes.

20 “Fármacos escasamente solubles en agua”, tal como se usa en esta memoria, significa aquellos que poseen una solubilidad menor que 30 mg/ml, aproximadamente, de preferencia menor que 20 mg/ml, aproximadamente, de preferencia menor que 10 mg/ml, aproximadamente, o, de preferencia, menor que 1 mg/ml aproximadamente. Tales fármacos tienden a ser eliminados desde el tracto gastrointestinal antes de ser absorbidos en la corriente circulatoria.

25 Tal como aquí se usa con referencia a partículas estables de fármacos, “estable” incluye, aun cuando no se limita a ello, uno o más de los parámetros siguientes: (1) que las partículas del agente activo no floculan ni se aglomeran apreciablemente debido a fuerzas de atracción entre partículas, ni, por otra parte, aumentan significativamente de tamaño de partícula a lo largo del tiempo; (2) que la estructura física de las partículas del agente activo no se alteran con el tiempo, como por transformación desde una fase amorfa en una fase cristalina; (3) que las partículas del agente activo son químicamente estables; y/o (4) que el agente activo no ha sido sometido a una etapa de calentamiento a la temperatura del punto de fusión o por encima de ella, al preparar las nanopartículas de la invención.

35 “Cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como aquí se usa con respecto a la dosis de un agente activo, significa la dosis que proporciona la respuesta farmacológica específica para la que se administra el agente activo en un número importante de pacientes necesitados de tal tratamiento. Se hace hincapié en que “cantidad terapéuticamente eficaz” administrada a un sujeto particular en un caso particular, no siempre será eficaz para tratar las enfermedades aquí descritas, aun cuando tales dosis sean consideradas como una “cantidad terapéuticamente eficaz” por los expertos en la técnica. Ha de entenderse, además, que las dosis de agentes activos están medidas, en casos particulares, como dosis orales, o con referencia a niveles de agente activo medidos en la sangre.

40 **I. Características preferidas de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos de la invención**

A. Biodisponibilidad aumentada, frecuencia de dosificación y cantidad de dosis

45 Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que poseen hibrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, pueden poner de manifiesto, preferiblemente, una biodisponibilidad aumentada y requerir dosis menores en comparación con las composiciones no nanoparticuladas de la técnica anterior, del mismo agente activo, administradas a la misma dosis.

50 Cualquier agente activo puede tener efectos secundarios adversos. Por tanto, son deseables dosis menores de un agente activo que puedan conseguir los mismos o mejores efectos terapéuticos que los observados con dosis mayores de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo. Tales dosis menores pueden conseguirse con las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, debido a que las composiciones nanoparticuladas de agentes activos pueden manifestar mayor biodisponibilidad en comparación con la de las composiciones no nanoparticuladas del mismo agente activo, lo que significa que, probablemente, se necesitan dosis menores del agente activo para obtener el efecto terapéutico deseado.

55 Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, pueden administrarse menos frecuentemente y en dosis más bajas, en comparación con las composiciones no nanoparticuladas del mismo agente activo, en formas farmacéuticas tales como dispersiones líquidas, polvos, pulverizaciones, aerosoles (pulmonares o nasales), formas farmacéuticas sólidas redispersables, geles, pomadas, cremas, etc. del agente

activo nanoparticulado. Pueden administrarse dosis más bajas debido a que el pequeño tamaño de partícula de las partículas del agente activo asegura una mayor absorción, y en el caso de composiciones nanoparticuladas de agentes activos bioadhesivos, el agente activo queda retenido en el lugar de aplicación deseado durante mayor período de tiempo en comparación con las formas farmacéuticas convencionales no nanoparticuladas del mismo agente activo.

En una realización de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos es 1/6, 1/5, 1/4, 1/3 ó 1/2 de la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo.

Tales dosis menores son preferidas ya que pueden disminuir o eliminar efectos adversos del agente activo. Además, tales dosis menores hacen disminuir el coste de la forma farmacéutica y pueden aumentar la aceptación por los pacientes.

B. Perfiles farmacocinéticos de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención

La invención proporciona también, preferiblemente, composiciones nanoparticuladas de agentes activos que tienen por lo menos un péptido como estabilizante superficial y que poseen un perfil farmacocinético deseable cuando se administran a mamíferos. El perfil farmacocinético deseable de las composiciones de agentes activos incluye, de preferencia, aun cuando no se limita a ello: (1) un T_{max} para un agente activo, analizado en el plasma de un mamífero después de administrar que es, preferiblemente, menor que el T_{max} de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis; (2) una C_{max} de un agente activo, analizada en el plasma de un mamífero después de administrar que es, preferiblemente, mayor que la C_{max} de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis, y/o (3) una AUC para un agente activo, analizada en el plasma de un mamífero después de administrar que es, preferiblemente, mayor que la AUC de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis.

El perfil farmacocinético deseable tal como se usa aquí, es el perfil farmacocinético medido después de la dosis inicial del agente activo. Las composiciones pueden ser formuladas de cualquier modo según se describe en esta memoria y conocido por los expertos en la técnica.

Una composición de agente activo preferida, de la invención, que comprende por lo menos un péptido como estabilizante superficial, pone de manifiesto en un ensayo farmacocinético comparativo con el de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis, un T_{max} no mayor que aproximadamente 100%, no mayor que aproximadamente 90%, no mayor que aproximadamente 80%, no mayor que aproximadamente 70%, no mayor que aproximadamente 60%, no mayor que aproximadamente 50%, no mayor que aproximadamente 40%, no mayor que aproximadamente 30%, no mayor que aproximadamente 25%, no mayor que aproximadamente 20%, no mayor que aproximadamente 15%, no mayor que aproximadamente 10%, o no mayor que aproximadamente 5%, del T_{max} puesto de manifiesto por la composición no nanoparticulada del agente activo. Este T_{max} más corto se traduce en una iniciación más rápida de la actividad terapéutica.

Una composición de agente activo preferida, de la invención, que comprende al menos un péptido como estabilizante superficial, pone de manifiesto en un ensayo farmacocinético comparativo con el de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis, una C_{max} que es al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 110%, al menos aproximadamente 120%, al menos aproximadamente 130%, al menos aproximadamente 140%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 160%, al menos aproximadamente 170%, al menos aproximadamente 180%, al menos aproximadamente 190%, o al menos aproximadamente 200%, mayor que la C_{max} puesta de manifiesto por la composición no nanoparticulada del agente activo.

Una composición de agente activo preferida, de la invención, que comprende al menos un péptido como estabilizante superficial, pone de manifiesto en un ensayo farmacocinético comparativo con el de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada en la misma dosis, una AUC que es al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 110%, al menos aproximadamente 120%, al menos aproximadamente 130%, al menos aproximadamente 140%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 160%, al menos aproximadamente 170%, al menos aproximadamente 180%, al menos aproximadamente 190%, o al menos aproximadamente 200%, mayor que la AUC puesta de manifiesto por la misma formulación no nanoparticulada del agente activo.

Cualquier formulación que proporcione el perfil farmacocinético deseado, es adecuada para administrar según los métodos presentes.

C. Los perfiles farmacocinéticos de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, no resultan afectados sustancialmente, de preferencia, por el estado con alimento ingerido o en estado de ayuno del sujeto que ingiere las composiciones.

La invención abarca composiciones nanoparticuladas de agentes activos, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, en las que, preferiblemente, el perfil farmacocinético del agente activo no resulta afectado sustancialmente por el estado con alimento ingerido o en estado de ayuno del sujeto que ingiere la composición. Esto significa que no existe diferencia sustancial en la cantidad de agente activo absorbida ni de la velocidad de absorción del agente activo cuando las composiciones nanoparticuladas de un agente activo se administran en el estado con alimento frente al estado de ayuno. Por tanto, las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, pueden eliminar sustancialmente, preferiblemente, el efecto del alimento sobre los perfiles farmacocinéticos del agente activo.

En otra realización de la invención, el perfil farmacocinético de las composiciones de un agente activo, de la invención que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, cuando se administran a un mamífero en estado de ayuno, es bioequivalente al perfil farmacocinético de la misma composición nanoparticulada del agente activo administrada a la misma dosis, cuando se administra a un mamífero en estado alimentado.

La "bioequivalencia" es establecida, preferiblemente, por un intervalo de confianza (CI) de 90%, de entre 0,80 y 1,25 para ambas, la C_{max} y la AUC, bajo las pautas reguladoras de la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (USFDA), o un CI de 90% para una AUC de entre 0,80 a 1,25 y un CI de 90% para la C_{max} de entre 0,70 a 1,43 bajo las pautas reguladoras de la Agencia Europea de Evaluación de Medicinas (EMA) (el T_{max} no es relevante para las determinaciones de bioequivalencia bajo las pautas de la USFDA y de la EMA).

Preferiblemente, la diferencia de AUC (por ejemplo, absorción) de la composición nanoparticulada de agente activo, de la invención, que comprende hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, cuando se administra en estado con alimento ingerido frente al estado de ayuno, es menor que, aproximadamente, 100%, menor que, aproximadamente, 90%, menor que, aproximadamente, 80%, menor que, aproximadamente, 70%, menor que, aproximadamente, 60%, menor que, aproximadamente, 50%, menor que, aproximadamente, 40%, menor que, aproximadamente, 35%, menor que, aproximadamente, 30%, menor que aproximadamente, 25%, menor que aproximadamente, 20%, menor que, aproximadamente, 15%, menor que aproximadamente, 10%, menor que, aproximadamente, 5%, o menor que, aproximadamente, 3%.

Además, preferiblemente, las diferencias de C_{max} de la composición nanoparticulada de agente activo, de la invención, que comprende hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, cuando se administra en estado de alimento ingerido frente al estado de ayuno, es menor que, aproximadamente, 100%, menor que, aproximadamente, 90%, menor que, aproximadamente, 80%, menor que, aproximadamente, 70%, menor que, aproximadamente, 60%, menor que, aproximadamente, 50%, menor que, aproximadamente, 40%, menor que, aproximadamente, 35%, menor que, aproximadamente, 30%, menor que, aproximadamente, 25%, menor que, aproximadamente, 20%, menor que, aproximadamente, 15%, menor que, aproximadamente, 10%, menor que, aproximadamente, 5%, o menor que, aproximadamente, 3%.

Finalmente, de preferencia, la diferencia en el T_{max} de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, cuando se administra en estado de alimento ingerido frente al estado de ayuno, es menor que, aproximadamente, 100%, menor que, aproximadamente, 90%, menor que, aproximadamente, 80%, menor que, aproximadamente, 70%, menor que, aproximadamente, 60%, menor que, aproximadamente, 50%, menor que, aproximadamente, 40%, menor que, aproximadamente, 30%, menor que, aproximadamente, 20%, menor que, aproximadamente, 15%, menor que, aproximadamente, 10%, menor que aproximadamente, 5%, menor que, aproximadamente, 3%, o, esencialmente, sin diferencia.

Los beneficios de una forma farmacéutica que elimina sustancialmente el efecto del alimento, incluyen un aumento de la conveniencia del sujeto, aumentando con ello la complacencia del sujeto, ya que no es necesario que el sujeto se asegure que toma una dosis con o sin alimento.

D. Perfiles de capacidad de redispersión de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención

Una característica adicional de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, es que las composiciones se redispersan de tal modo que el tamaño medio de partícula, eficaz, de las partículas de agentes activos redispersadas es menor que, aproximadamente, 2 micrómetros. Este hecho es significativo, ya que si después de

administrar las partículas nanoparticuladas de agente activo de las composiciones de la invención, no se redispersaran hasta obtener un tamaño de partícula sustancialmente nanoparticulada, la forma farmacéutica podría perder los beneficios obtenidos al formular el agente activo con un tamaño de partícula nanoparticulado.

5 Este hecho es debido a que las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, se benefician del pequeño tamaño de partícula del agente activo; si las partículas nanoparticuladas de agente activo no se redispersaran obteniendo los pequeños tamaños de partícula después de administrar, se formarían partículas del agente activo “agrupadas” o aglomeradas. Con la formación de tales partículas aglomeradas, la biodisponibilidad de la forma farmacéutica puede fallar.

10 Además, las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, ponen de manifiesto una redispersión espectacular de las partículas de los agentes activos al administrarlas a un mamífero, tal como un ser humano o un animal, como se demuestra por reconstitución en un medio acuoso bio-relevante. Tales medios acuosos bio-relevantes pueden ser cualesquiera medios acuosos que pongan de manifiesto la fuerza iónica deseada y el pH deseado, que forman la base de la bio-relevancia de los medios. El pH y la fuerza iónica que se desean son aquellos que son representativos de las condiciones fisiológicas encontradas en el cuerpo humano. Tales medios
15 acuosos bio-relevantes pueden ser, por ejemplo, soluciones acuosas electrolíticas o soluciones acuosas de una sal, un ácido o una base, o una de sus combinaciones, que ponen de manifiesto el pH y la fuerza iónica que se desea.

El pH bio-relevante es bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, en el estómago, el pH varía desde ligeramente menor que 2 (pero, típicamente, mayor que 1) hasta 4 ó 5. En el intestino delgado el pH puede variar desde 4 a 6, y en el colon puede variar desde 6 a 8. La fuerza iónica bio-relevante es también bien conocida en la técnica. El fluido
20 gástrico en estado de ayuno tiene una fuerza iónica de 0,1M, aproximadamente, mientras que el fluido intestinal tiene una fuerza iónica de 0,14, aproximadamente. Véase, por ejemplo, la publicación de Lindahl et al., “Caracterización de fluidos procedentes del estómago y del yeyuno proximal del hombre y la mujer”, *Pharm. Res.* 14 (4): 497-502 (1997).

Se opina que el pH y la fuerza iónica de la solución de ensayo son más críticos que el contenido químico específico. Por consiguiente, pueden obtenerse valores apropiados del pH y de la fuerza iónica mediante numerosas combinaciones de ácidos fuertes, bases fuertes, sales, pares de ácido-base conjugados únicos o múltiples (es decir, ácidos débiles y sales correspondientes de tales ácidos), electrólitos monopróticos y polipróticos, etc.

Pueden ser soluciones electrolíticas representativas, aun cuando no se limita a ellas, soluciones de HCl, que varían en concentración desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 0,1M, y soluciones de NaCl que varían en
30 concentración desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 0,1M, y sus mezclas. Por ejemplo, pueden ser soluciones electrolíticas, aun cuando no se limita a ellas, HCl aproximadamente 0,1M o menos, HCl aproximadamente 0,01M o menos, HCl aproximadamente 0,001M o menos, NaCl aproximadamente 0,1M o menos, NaCl aproximadamente 0,01M o menos, NaCl aproximadamente 0,001M o menos, y sus mezclas. De estas soluciones electrolíticas las de HCl 0,01M y/o NaCl 0,1M son las más representativas de las condiciones fisiológicas
35 humanas en estado de ayuno, debidas a las condiciones del pH y de la fuerza iónica del tracto gastrointestinal proximal.

Las concentraciones electrolíticas de HCl 0,001M, HCl 0,01M y HCl 0,1M corresponden, respectivamente, a pH 3, pH 2 y pH 1. Así pues, una solución de HCl 0,01 M simula las condiciones ácidas típicas encontradas en el estómago. Una solución de NaCl 0,1M proporciona una aproximación razonable de las condiciones de la fuerza
40 iónica encontradas en todo el cuerpo, con inclusión de los fluidos gastrointestinales, aunque pueden emplearse concentraciones superiores a 0,1M para simular las condiciones del estado con alimento ingerido en el interior del tracto GI humano.

Las soluciones de sales, ácidos, bases o sus combinaciones, que sirven de ejemplo y que ponen de manifiesto el pH y la fuerza iónica que se desea, incluyen, aun cuando no se limita a ellas, ácido fosfórico/ sales fosfato + sales de cloruros de sodio, potasio y calcio, ácido acético/sales acetato + sales de cloruros de sodio, potasio y calcio, ácido carbónico/sales bicarbonato + sales de cloruros de sodio, potasio y calcio, y ácido cítrico/ sales citrato + sales de cloruros de sodio, potasio y calcio.

En otras realizaciones de la invención, las partículas de agente activo redispersadas, de la invención, (redispersadas en un medio acuoso bio-relevante o en cualquier otro medio adecuado), tienen un tamaño medio de
50 partícula, eficaz, menor que 1900 nm aproximadamente, menor que 1800 nm, aproximadamente, menor que 1700 nm, aproximadamente, menor que 1600 nm, aproximadamente, menor que 1500 nm, aproximadamente, menor que 1400 nm, aproximadamente, menor que 1300 nm, aproximadamente, menor que 1200 nm, aproximadamente, menor que 1100 nm aproximadamente, menor que 1000 nm, aproximadamente, menor que 900 nm, aproximadamente, menor que 800 nm, aproximadamente, menor que 700 nm, aproximadamente, menor que 600 nm, aproximadamente, menor que 500 nm, aproximadamente, menor que 400 nm, aproximadamente, menor que 300 nm, aproximadamente, menor que 250 nm, aproximadamente, menor que 200 nm, aproximadamente, menor que 150 nm, aproximadamente, menor que 100 nm, aproximadamente, menor que 75 nm, aproximadamente, o

menor que 50 nm, aproximadamente, medido mediante métodos de difusión luminosa, microscopía u otros métodos apropiados.

La capacidad de redispersión puede ser ensayada usando cualesquiera métodos adecuados conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, secciones de la patente de EE.UU. No. 6.375.986 para "Composiciones nanoparticuladas sólidas que comprenden una combinación sinérgica de un estabilizante superficial polimérico y sulfosuccinato de dioctilo y sodio".

E. Composiciones nanoparticuladas de agentes activos bioadhesivas

Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos bioadhesivas, de la invención, comprenden un estabilizante superficial peptídico catiónico, hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1. Las formulaciones bioadhesivas de agentes activos ponen de manifiesto una bioadhesión excepcional a las superficies biológicas, tales como las mucosas y la piel.

Los estabilizantes superficiales catiónicos comunican, en general, potenciales zeta positivos, relativamente grandes, a las partículas sobre la que se adsorben o asocian. Para aumentar las propiedades bioadhesivas de una composición nanoparticulada, pueden utilizarse dos o más estabilizantes superficiales catiónicos.

En el caso de composiciones nanoparticuladas de agentes activos bioadhesivas, el término "bioadhesión" se usa para describir la adhesión entre las composiciones nanoparticuladas de agentes activos y un sustrato biológico (es decir, la mucina gastrointestinal, el tejido pulmonar, la mucosa nasal, etc.). Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 6.428.814 para "Composiciones nanoparticuladas bioadhesivas que poseen estabilizantes superficiales catiónicos".

Existen básicamente dos mecanismos que pueden ser responsables de estos fenómenos de bioadhesión: las interacciones mecánicas o físicas y las interacciones químicas. El primero de ellos, los mecanismos mecánicos o físicos, implica el entrelazamiento o interpenetración físico entre una entidad bioadhesiva y el tejido receptor, que resulta de un buen humedecimiento de la superficie bioadhesiva, la hinchazón del polímero bioadhesivo, la penetración de la entidad bioadhesiva en una hendidura de la superficie del tejido, o la interpenetración de cadenas de la composición bioadhesiva con las de la mucosa u otros tales tejidos afines. El segundo mecanismo posible de bioadhesión incorpora fuerzas tales como la atracción iónica, las fuerzas dipolares, las interacciones de Van der Waals y los puentes de hidrógeno. Es esta forma de bioadhesión la principalmente responsable de las propiedades bioadhesivas de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención. Sin embargo, las interacciones físicas y mecánicas pueden desempeñar también un papel secundario en la bioadhesión de tales composiciones nanoparticuladas de agentes activos.

Las composiciones de agentes activos bioadhesivas, de la invención, son útiles en cualquier situación en la que sea deseable aplicar las composiciones a una superficie biológica. Las composiciones de agentes activos bioadhesivas revisten, preferiblemente, la superficie considerada objetivo con una película continua y uniforme que es invisible a simple vista para el ojo humano

Una composición nanoparticulada de un agente activo bioadhesiva, lentifica el tránsito de la composición y algunas partículas del agente activo podrían también con la máxima probabilidad, adherirse a tejidos diferentes de las células de las mucosas y, por consiguiente, proporcionar una exposición prolongada al agente activo, aumentando con ello la absorción y la biodisponibilidad de las dosis administradas.

La adhesión puesta de manifiesto por las composiciones de la invención significa que las partículas de agente activo nanoparticuladas no son separadas fácilmente por lavado, rozamiento o de otro modo, desde la superficie biológica durante un período de tiempo dilatado. El período de tiempo en que una superficie celular biológica es repuesta, es el factor que limita la retención de las partículas de agente activo nanoparticuladas, bioadhesivas, en tal superficie biológica.

F. Formas farmacéuticas de baja viscosidad, de agentes activos

Una forma farmacéutica líquida de una composición microcristalina o no nanoparticulada de un agente de activo era de esperar que fuera una sustancia altamente viscosa, de volumen relativamente grande, que podría no ser bien aceptada por poblaciones de pacientes. Además, las soluciones viscosas pueden ser problemáticas para la administración parenteral debido a que esas soluciones requieren una impulsión lenta de la jeringuilla y pueden adherirse a los tubos. Además, las formulaciones convencionales de agentes activos escasamente solubles en agua tienden a ser inseguras para las técnicas de administración intravenosa, que se usan principalmente en asociación con sustancias altamente solubles en agua.

Las formas farmacéuticas líquidas de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, proporcionan ventajas importantes sobre una forma farmacéutica líquida de una composición convencional, microcristalina o solubilizada, de un agente activo. La baja viscosidad y la textura sedosa de las formas farmacéuticas líquidas de las composiciones nanoparticuladas de

agentes activos, de la invención, dan por resultado ventajas tanto en la preparación como en el uso. Estas ventajas incluyen, por ejemplo: (1) mejor aceptación por el paciente debido a la percepción de una formulación más ligera que es más fácil de ingerir y digerir; (2) facilidad de dispensación debido a que puede usarse una taza o una jeringuilla; (3) potencial de formulación de una mayor concentración de agente activo lo que da por resultado un menor volumen de dosis y, por tanto, menos volumen a consumir por el sujeto; y (4) consecuencias más fáciles de la formulación global.

Las formas farmacéuticas líquidas de agentes activos que son más fáciles de consumir, son especialmente importantes cuando se consideran pacientes jóvenes, pacientes enfermos terminales y pacientes de mayor edad. Las formulaciones viscosas o arenosas y las que requieren un volumen de dosis relativamente grandes, no son bien toleradas por estas poblaciones de pacientes. Las formas farmacéuticas líquidas orales pueden ser particularmente preferibles para poblaciones de pacientes que tienen dificultad para ingerir comprimidos, tales como niños y personas mayores.

Las viscosidades de formas farmacéuticas líquidas de un agente activo nanoparticulado, según la invención, son preferiblemente menores que, aproximadamente, 1/200, menores que aproximadamente 1/175, menores que, aproximadamente, 1/150, menores que, aproximadamente, 1/125, menores que, aproximadamente, 1/100, menores que, aproximadamente, 1/75, menores que aproximadamente 1/50, o menores que, aproximadamente, 1/25 de las de una forma farmacéutica líquida oral de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, en aproximadamente la misma concentración por ml de agente activo.

Las formas farmacéuticas nanoparticuladas de agentes activos, típicamente líquidas, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, poseen una viscosidad en un grado de cizalladura de 0,1 (1/s), medida a 20°C, desde aproximadamente 2000 mPa·s, hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1900 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1800 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1700 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1600 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1500 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1400 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1300 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1200 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1100 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1000 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 900 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 800 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 700 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 600 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 500 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 400 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 300 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 200 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 175 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 150 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 125 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 100 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 75 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 50 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 25 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 15 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 10 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, o desde aproximadamente 5 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s. Tal viscosidad es mucho más atractiva para el consumo de los pacientes y puede llevar a una mejor aceptación de los pacientes, en general.

La viscosidad depende de la concentración y de la temperatura. Típicamente, una mayor concentración da como resultado una mayor viscosidad, mientras que una mayor temperatura da por resultado una viscosidad menor. La viscosidad, como se ha definido antes, alude a medidas tomadas a 20°C aproximadamente. (La viscosidad del agua a 20°C es 1 mPa·s.) La invención engloba viscosidades equivalentes medidas a diferentes temperaturas.

Otro aspecto importante de la invención es que las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, formuladas en una forma farmacéutica líquida, no son turbias. "Turbiedad", tal como se emplea en esta memoria, se refiere a la propiedad de materias en partículas de poder verse a simple vista o que pueden ser notadas como "arenosas". Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, formuladas en una forma farmacéutica líquida, pueden verterse o extraerse desde un recipiente tan fácilmente como el agua, mientras que es de esperar que una forma farmacéutica líquida de una composición no nanoparticulada o solubilizada del mismo agente activo, ponga de manifiesto unas características notablemente más "pesadas".

Las formulaciones líquidas de esta invención pueden ser formuladas para dosis de cualquier volumen, pero preferiblemente volúmenes equivalentes o más pequeños que los de una forma farmacéutica líquida de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo.

G. Composiciones nanoparticuladas de agentes activos esterilizadas por filtración.

Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, pueden ser esterilizadas por filtración. Esto evita la necesidad de esterilización por calor, que puede perjudicar o degradar a un agente activo, así como dar por resultado el crecimiento de cristales y la agregación de partículas del agente activo.

5 La filtración esterilizante puede ser difícil debido al pequeño tamaño de partícula de la composición requerido. La filtración es un método eficaz para esterilizar soluciones homogéneas cuando el tamaño del poro del filtro de membrana es menor o igual que, aproximadamente, 0,2 micrómetros (200 nm) puesto que un filtro de 0,2 micrómetros es suficiente para retirar esencialmente la totalidad de las bacterias. La esterilización por filtración no se usa normalmente para esterilizar suspensiones de agentes activos de tamaño de micrómetro debido a que las partículas del agente activo son demasiado grandes para atravesar los poros del filtro de membrana.

10 Una forma farmacéutica nanoparticulada, estéril, de un agente activo es especialmente útil para tratar pacientes inmunocomprometidos, niños o pacientes jóvenes y personas mayores, ya que estos pacientes son el más susceptible a infecciones ocasionadas por una forma farmacéutica líquida no estéril.

15 Dado que las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, formuladas como una forma farmacéutica líquida, pueden ser esterilizadas por filtración, y puesto que las composiciones pueden tener un tamaño medio de partícula muy pequeño, eficaz, del agente activo, las composiciones son adecuadas para administración parenteral.

H. Composiciones de combinaciones de perfiles farmacocinéticos

20 Todavía en otra realización de la invención, una primera composición nanoparticulada de un agente activo que proporciona un perfil farmacocinético deseado, se administra conjuntamente, sucesivamente o se combina con al menos otra composición de otro agente activo que genera un perfil farmacocinético deseado, diferente. Más de dos composiciones de agentes activos pueden ser administradas conjuntamente, sucesivamente o combinadas. Si bien la primera composición de agente activo tiene un tamaño de partícula nanoparticulado, las composiciones adicionales de uno o más agentes activos pueden ser nanoparticuladas, solubilizadas o tener un tamaño de partícula microparticulado.

25 La segunda, tercera, cuarta, etc. composiciones de agentes activos puede diferir de la primera y unas de otras, por ejemplo; (1) en la identidad del agente activo; (2) en los tamaños medios de partícula eficaces, del agente activo; o (3) en la dosificación del agente activo. Tales composiciones en combinación pueden reducir la frecuencia requerida de las dosis.

30 Por ejemplo, una primera composición de un agente activo puede tener un tamaño de partícula nanoparticulado que la comunica un T_{max} corto y, típicamente, una mayor C_{max} . Esta primera composición de un agente activo puede combinarse, administrarse conjuntamente o administrarse sucesivamente con una segunda composición que comprenda: (1) el mismo agente activo que tiene un tamaño de partícula mayor (pero todavía nanoparticulado según se define en esta memoria), y que manifiesta, por consiguiente, una absorción más lenta, un T_{max} más largo y, típicamente, una C_{max} más baja; o (2) una composición microparticulada o solubilizada del mismo agente activo que pone de manifiesto un T_{max} más largo y, típicamente, una C_{max} menor.

35 Si la segunda composición de agente activo tiene un tamaño de partícula nanoparticulado, entonces, preferiblemente, las partículas del agente activo de la segunda composición tienen al menos un estabilizante superficial asociado con la superficie de las partículas del agente activo. El estabilizante o estabilizantes superficiales pueden ser iguales o diferentes del estabilizante o estabilizantes superficiales presentes en la primera composición de un agente activo.

40 Preferiblemente, cuando se desea la administración conjunta de una formulación de "acción rápida" y una formulación de "duración más larga", las dos formulaciones se combinan dentro de una composición única, por ejemplo, una composición de doble cesión.

I. Beneficios diversos de las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención

45 Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, ponen de manifiesto, preferiblemente, una velocidad de disolución aumentada en comparación con la de las formas microcristalinas o no nanoparticuladas del mismo agente activo. Además, las composiciones nanoparticuladas de agentes activos ponen de manifiesto, preferiblemente, unas características de comportamiento mejoradas para administración oral o por inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, tal como administración de dosis superiores y volúmenes más pequeños de dosis de comprimidos o de líquidos.

50 Además, las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, no requieren disolventes orgánicos ni pHs extremos.

II. Composiciones

5 Las composiciones de la invención comprenden un agente activo nanoparticulado e hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial adsorbido o asociado con la superficie del agente activo. Además, las composiciones pueden comprender uno o más estabilizantes superficiales secundarios. Los estabilizantes superficiales útiles aquí, se adhieren físicamente a la superficie del agente activo o se asocian con la superficie del agente activo nanoparticulado, pero no reaccionan químicamente con el propio agente activo. Las moléculas individuales del estabilizante superficial están desprovistas, esencialmente, de entrecruzamientos intermoleculares.

10 La presente invención incluye también composiciones nanoparticuladas de agentes activos que tienen hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como al menos un estabilizante superficial, formuladas en composiciones junto con uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, a los que se alude colectivamente como excipientes.

A. Estabilizante superficial peptídico

15 La elección de un estabilizante superficial no es un asunto trivial y requiere habitualmente una experimentación extensa para realizar la formulación deseada. Por consiguiente, la presente invención es dirigida hacia el sorprendente descubrimiento de que el hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 utilizado como estabilizante superficial nanoparticulado, proporciona composiciones nanoparticuladas de agentes activos, estables, que manifiestan bajos grados de agregación.

Las composiciones de la invención pueden comprender otros péptidos además del hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, como estabilizantes superficiales,

20 Se define un "péptido" como un compuesto que consiste en dos o más aminoácidos que son las unidades estructurales básicas o "ladrillos de construcción" de los péptidos. Todos los péptidos de la totalidad de las especies, desde bacterias a seres humanos, están construidos partiendo del mismo conjunto de veinte aminoácidos codificados genéticamente, comúnmente presentes, como muestra la tabla que figura a continuación.

25 Cada aminoácido contiene un grupo "amino" (NH₂), un grupo "carboxilo" (COOH), un átomo de hidrógeno y un grupo R distintivo, o cadenas laterales, unidos a un átomo de carbono. Los aminoácidos varían en sus cadenas laterales, con variaciones en tamaño, configuración, carga, capacidad de unión de hidrógeno y reactividad química. Véase, por ejemplo, la publicación de L. Stryer, *Biochemistry*, 3^a Edición, 1-40 (W.H. Freeman and Co., NY, 1988).

Aminoácido	Abreviatura de 3 letras	Abreviatura de 1 letra
alanina	ALA	A
asparagina	ASN	N
ácido aspártico	ASP	D
arginina	ARG	R
cisteína	CYS	C
ácido glutámico	GLU	E
glutamina	GLN	Q
glicocola	GLY	G
histidina	HIS	H
isoleucina	ILE	I
leucina	LEU	L
lisina	LYS	K
metionina	MET	M
fenilalanina	PHE	F
prolina	PRO	P

Aminoácido	Abreviatura de 3 letras	Abreviatura de 1 letra
serina	SER	S
treonina	THR	T
triptófano	TRP	W
tirosina	TYR	Y
valina	VAL	V
ácido aspártico o asparaginas	ASX	
ácido glutámico o glutamina	GLX	
Desconocido u otros	Xaa	X

Los péptidos útiles en la presente invención pueden comprender también otros sustituyentes distintos de aminoácidos. Existen también modificaciones químicas que ocurren de modo natural, de estos veinte aminoácidos codificados genéticamente, tales como la hidroxilación de prolina, la adición de carbohidratos y lípidos, y la fosforilación de serina y tirosina. Además, han sido sintetizados isómeros D de los aminoácidos en oposición a los isómeros L encontrados en los péptidos y proteínas naturales.

Los aminoácidos de un péptido están conectados por un grupo amido, enlace covalente entre el grupo carboxilo en posición alfa de un aminoácido y el grupo amino en posición alfa de otro aminoácido. Muchos aminoácidos se unen mediante uniones peptídicas formando una cadena polipeptídica, que está sin ramificar. Una cadena polipeptídica es una cadena peptídica larga, que consiste en una parte que se repite regularmente, denominada la cadena principal y una parte variable, que comprende las cadenas laterales distintivas. Pueden formarse entrecruzamientos disulfuro en los polipéptidos por restos de cisteína de los polipéptidos. La mayoría de las cadenas polipeptídicas naturales contienen entre 50 y 200 restos de aminoácidos. El peso molecular medio de un resto de aminoácidos es, aproximadamente, 110 daltons, y por tanto, los pesos moleculares de la mayor parte de las cadenas polipeptídicas están entre 5500 y 220.000. Véase, por ejemplo, la publicación de L. Stryer, *Biochemistry*, 3ª Edición, p. 22 (W.H. Freeman and Co., NY, 1988).

Una proteína es una macromolécula grande compuesta de una o más cadenas de polipéptidos. En el contexto de la presente invención, un "péptido" alude a un péptido o a un polipéptido, pero no a una proteína.

Preferiblemente, los estabilizantes superficiales peptídicos de la invención son solubles en agua. Por "soluble en agua" se entiende que el péptido posee una solubilidad en agua mayor que 1 mg/ml, aproximadamente, mayor que 10 mg/ml, aproximadamente, mayor que 20 mg/ml, aproximadamente, o mayor que 30 mg/ml, aproximadamente. Esto está en contraposición con las composiciones de la técnica anterior que enseñan el uso de un péptido como un agente activo en una composición nanoparticulada de un agente activo. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 6.270.806; 6.592.903; 6.428.814; y 6.375.986. En tales referencias bibliográficas de la técnica anterior, en que se utiliza un péptido como agente activo en una composición nanoparticulada, el péptido es *escasamente soluble en agua*.

Existe un catálogo extenso de péptidos de que se dispone en el comercio que pueden ser usados en las composiciones de la invención. Por ejemplo, el catálogo de péptidos "on-line" <http://www.peptide-catalog.com/PC/Peptides> proporciona una lista de cientos de péptidos de que se dispone en el comercio, junto con sus estructuras y sus pesos moleculares. Además, para la mayoría de los péptidos de que se dispone en el comercio, pueden prepararse los péptidos habituales y utilizarse en las composiciones de la invención.

B. Estabilizantes superficiales secundarios o auxiliares.

Las composiciones de la invención pueden incluir también uno o más estabilizantes superficiales no peptídicos además de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como, al menos, un estabilizante superficial peptídico.

Los estabilizantes superficiales auxiliares de la invención están, preferiblemente, adsorbidos sobre la superficie de las partículas del agente activo o asociados con dicha superficie. Los estabilizantes superficiales auxiliares especialmente útiles en esta invención, no reaccionan químicamente, preferiblemente, con las partículas del agente activo ni consigo mismos. Preferiblemente, las moléculas individuales del estabilizante superficial auxiliar están esencialmente libres de entrecruzamientos intermoleculares.

Pueden emplearse dos o más estabilizantes superficiales auxiliares en las composiciones y métodos de la invención.

Estabilizantes superficiales adecuados pueden seleccionarse entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y tensioactivos. Los estabilizantes superficiales auxiliares preferidos incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos y iónicos.

5 Como ejemplos representativos de estabilizantes superficiales secundarios de incluyen, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), dextrano, goma arábiga, colesterol, goma tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, alcohol cetostearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos polioxietilénicos (por ejemplo, éteres de macrogol tales como el cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxietilénico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilénicos (por ejemplo, los Tweens[®] de que se dispone en el comercio tales como, por ejemplo, el Tween 20[®] y el Tween 80[®] (ICI Speciality Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3550[®] y 934[®] (Union Carbide)); estearatos polioxietilénicos, dióxido de silicio coloidal, fosfatos dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, silicato aluminico magnésico, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído (conocido también como tiloxapol, superione y tritón), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68[®] y F108[®] que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno), poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908[®] conocida también como Poloxamine 908[®], que es un copolímero de bloques tetrafuncional que deriva de la adición sucesiva de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), ésteres dialquílicos de la sal sódica del ácido sulfosuccínico (por ejemplo, Aerosol OT[®], que es un éster dioctílico de la sal sódica del ácido sulfosuccínico (DOSS) (American Cyanamid)); Duponol P[®], que es un laurilsulfato sódico (DuPont); Tritons X-200[®], que es un sulfonato de poliéter alquil arílico (Rohm y Haas); Crodestas F-110[®], que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-
 10 (glicidol), conocido también como Olin-IOG[®] o Surfactant 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40[®] (Croda, Inc); y SA90HCO, que es C₁₈H₃₇CH₂C(O)N(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil-β-D-glucopiranosido; n-decil-β-D-maltopiranosido; n-dodecil-β-D-glucopiranosido; n-dodecil-β-D-maltosido; heptanoil-N-metilglucamina; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil-β-D-tiogluconosido; n-hexil-β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonanoil-β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil-β-D-tiogluconosido; lisozima; fosfolípido derivatizado-PEG, colesterol derivatizado-PEG, derivado de colesterol derivatizado-PEG, Vitamina A derivatizada-PEG, vitamina E derivatizada-PEG, copolímeros al azar de vinilpirrolidona y vinil acetato, y semejantes.

Como ejemplos de estabilizantes superficiales catiónicos útiles se incluyen, aun cuando no se limita a ellos, polímeros, biopolímeros, polisacáridos, compuestos celulósicos, alginatos, fosfolípidos y compuestos no poliméricos, tales como estabilizantes zwitteriónicos, poli-n-metilpiridinio, cloruro de antrilpiridinio, fosfolípidos catiónicos, fosfolípidos con carga tales como el dimiristoilfosfatidilglicerol, quitosán, polisina, polivinilimidazol, polibreno, bromuro de poli(metacrilato de metilo) trimetilamonio (PMMTMABr), bromuro de hexilidesiltrimetilamonio (HDMAB) y dimetil-sulfato de metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetilo.

Otros estabilizantes catiónicos útiles incluyen, aun cuando no se limita a ellos, lípidos catiónicos compuestos de sulfonio, fosfonio y amonio cuaternario, tales como cloruro de esteariltrimetilamonio, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)etilamonio, cloruro o bromuro de cocotrimetilamonio, cloruro o bromuro de cocometildihidroxiethylamonio; bromuro de dodeciltrimetilamonio cloruro de deciltrimetilamonio, cloruro o bromuro de decildimetildihidroxiethylamonio, cloruro o bromuro de C₁₂₋₁₅dimetilhidroxiethylamonio, cloruro o bromuro de cocodimetildihidroxiethylamonio, metilsulfato de miristiltrimetilamonio, cloruro o bromuro de laurildimetilbencilamonio, cloruro o bromuro de laurildimetil(etenoxi)₄amonio, cloruro de N-alkil(C₁₂₋₁₈)dimetilbencilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio monohidrato, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de N-alkil y (C₁₂₋₁₄)dimetil 1-naftilmetilamonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquiltrimetilamonio y sales de dialquildimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, sal etoxilada de alquilamidoalquildialquilamonio y/o sal etoxilada de trialquilamonio, cloruro de dialquibencenodialquilamonio, cloruro de N-didecildimetilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio, monohidrato, cloruro de N-alkil(C₁₂₋₁₄)dimetil-1-naftilmetilamonio y cloruro de dodecildimetilbencilamonio, cloruro de dialquibencenoalquilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquibencilmetilamonio, bromuro de C₁₂, C₁₅, C₁₇trimetilamonio, cloruro de dodecibenciltrimetilamonio, cloruro de poli-dialquildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetilamonio, halogenuros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio (ALIQUAT 336[™]), POLYQUAT 10[™], bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, ésteres de colina (tales como ésteres de colina de ácidos grasos), cloruro de benzalconio, compuestos de cloruro de estearalconio (tales como cloruro de esteariltrimonio y cloruro de di-estearildimonio), bromuro o cloruro de cetilpiridinio, sales haluro de polioxietilalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOL[™] y ALKAQUAT[™] (Alkaril Chemical Company), sales de alquilpiridinio; aminas, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquilo, y vinilpiridina, sales de aminas, tales como acetato de laurilamina, acetato de estearilamina, sal de alquilpiridinio y sal de alquilimidazol, y óxidos de aminas, sales de

imidazolinio, acrilamidas cuaternarias protonadas, polímeros cuaternarios metilados, tales como poli(cloruro de dialildimetilamonio) y poli(cloruro de N-metilvinilpiridinio); y goma guar catiónica.

5 Tales estabilizantes superficiales catiónicos que sirven de ejemplos y otros estabilizantes superficiales catiónico útiles han sido descritos por: J. Cross y E. Singer en la publicación *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P y D. Rubingh (Compilador), *Cationic Surfactants Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); y J. Richmond, *Cationic Surfactants Organic Chemistry* (Marcel Dekker, 1990).

10 Son estabilizantes primarios no poliméricos particularmente preferidos, cualquier compuesto no polimérico, tal como cloruro de benzalconio, compuestos de carbonio, compuestos de fosfonio, compuestos de oxonio, compuestos de halonio, compuestos catiónicos organometálicos, compuestos fosforosos cuaternarios, compuestos de piridinio, compuesto de anilinio, compuestos de imonio, compuestos de hidroxiamonio, compuestos de amonio primario, compuestos de amonio secundario, compuestos de amonio terciario y compuestos de amonio cuaternario de la fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$. Para compuestos de la fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$:

- (i) ninguno de R_1 - R_4 son CH_3 ;
- (ii) uno de R_1 - R_4 es CH_2 ;
- 15 (iii) tres de R_1 - R_4 son CH_3 ;
- (iv) todos de R_1 - R_4 son CH_3 ;
- (v) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , uno de R_1 - R_4 es $C_6H_5CH_2$, y uno de R_1 - R_4 es una cadena de alquilo de siete átomos de carbono o menos ;
- 20 (vi) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , uno de R_1 - R_4 es $C_6H_5CH_2$, y uno de R_1 - R_4 es una cadena de alquilo de diecinueve átomos de carbono o más ;
- (vii) dos de R_1 - R_4 son CH_3 y uno de R_1 - R_4 es el grupo $C_6H_5(CH_2)_n$, en cuya fórmula $n > 1$;
- (viii) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , uno de R_1 - R_4 es $C_6H_5CH_2$, y uno de R_1 - R_4 comprende al menos un heteroátomo;
- (ix) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , uno de R_1 - R_4 es $C_6H_5CH_2$ y uno de R_1 - R_4 comprende al menos un halógeno ;
- 25 (x) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , uno de R_1 - R_4 es $C_6H_5CH_2$ y uno de R_1 - R_4 comprende al menos un fragmento cíclico;
- (xi) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , y uno de R_1 - R_4 es un anillo de fenilo; o
- (xii) dos de R_1 - R_4 son CH_3 , y dos de R_1 - R_4 son simplemente fragmentos alifáticos.

Tales compuestos incluyen, aun cuando no se limita a ellos, cloruro de behenalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de behentrimonio, cloruro de lauralconio, cloruro de cetalconio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetrimonio, hidrofuro de cetilamina, cloruro de cloralilmetenamina (Quaternium-15), cloruro de diestearildimonio (Quaternium-5), cloruro de dodecildimetilbencilamonio (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, Quaternium-18 hectorito, hidrocloreto de dimetilaminoetilcloruro, hidrocloreto de cisteína, fosfato del éter oleílico POE (10) de dietanolamonio, fosfato del éter oleílico POE(3) de dietanolamonio, cloruro de seboalconio, bentonita de dimetildioctadecilamonio, cloruro de estearalconio, bromuro de domifeno, benzoato de denatonio, cloruro de miristalconio, cloruro de laurtrimonio, dihidrocloreto de etilendiamina, hidrocloreto de guanidina, hidrocloreto de piridoxina, hidrocloreto de iofetamina, hidrocloreto de meglumina, cloruro de metilbencetonio, bromuro de mirtrimonio, cloruro de oleiltrimonio, poliquaternium-1, hidrocloreto de procaína, cocobetaína, bentonita de estearalconio, hecetonita de estearalconio, dihidrofuro de esteariltri-hidroxi-etilpropilendiamina, cloruro de sebotrimonio, y bromuro de hexadeciltrimetilamonio.

40 La mayoría de estos estabilizantes superficiales son excipientes farmacéuticos conocidos y figuran descritos con detalle en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Los estabilizantes superficiales se encuentran disponibles en el comercio y/o pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos en la técnica.

45 C. Agentes activos

Las nanopartículas de la invención comprenden por lo menos un agente activo, terapéutico o de diagnóstico, a los que se hace referencia colectivamente como "fármaco". Un agente terapéutico puede ser un agente farmacéutico, con inclusión de compuestos biológicos tales como proteínas, péptidos y nucleótidos, o un agente de diagnóstico, tal como un agente de contraste, con inclusión de agentes de contraste de rayos X.

El agente activo existe como una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semiamorfa, una fase semicristalina, o sus mezclas. La fase cristalina difiere de una fase no cristalina o amorfa, que resulta desde técnicas de precipitación, tales como las descritas en la patente de EP No. 275.796.

5 La invención puede ser puesta en práctica con una amplia variedad de agentes activos. El agente activo se encuentra presente, preferiblemente, en una forma esencialmente pura, es escasamente soluble y es dispersable en al menos un medio líquido de dispersión. Por “escasamente soluble” se entiende que el agente activo posee una solubilidad en un medio líquido de dispersión menor que 30 mg/ml, aproximadamente, menor que 20 mg/ml, aproximadamente, menor que 10 mg/ml, aproximadamente, o menor que 1 mg/ml, aproximadamente. Los medios líquidos de dispersión incluyen, aun cuando no se limita a ellos, agua, soluciones acuosas salinas, aceite de cártamo, y disolventes tales como etanol, t-butanol, hexano y glicol. Un medio líquido de dispersión preferido es el agua.

Pueden usarse en combinación dos o más agentes activos.

1. Agentes activos en general

15 El agente activo puede estar seleccionado entre una diversidad de clases conocidas de fármacos, que incluyen, por ejemplo, productos nutracéuticos, inhibidores de COX-2, retinoides, agentes anticancerosos, NSAIDS, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos anti-obesidad, suplementos dietéticos, carotenoides, corticosteroides, inhibidores de elastasa, productos antifúngicos, productos para terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (con inclusión de penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, productos y sustitutos de la sangre, agentes cardiacos inotrópicos, medios de contraste, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico de representaciones ópticas, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de los lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroideos, prostaglandinas, productos radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (con inclusión de esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréticos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas.

30 Como ejemplos de agentes activos representativos útiles en la invención, se incluyen, aun cuando no se limita a ellos, aciclovir, alprazolam, altretamina, amilorida, amiodarona, mesilato de benztropina, bupropión, cabergolina, candesartán, cerivastatina, clorpromazina, ciprofloxacina, cisaprida, claritomicina, clonidina, clopidogrel, ciclobenzaprina, ciproheptadina, delavirdina, desmopresina, diltiazem, dipiridamol, dolasetrón, maleato de enalapril, enalaprilat, famotidina, felodipina, furazolidona, glicipizida, irbesartán, ketoconazol, lansoprazol, loratadina, loxapina, mebendazol, mercaptopurina, lactato de milrinona, minociclina, mitoxantrona, mesilato de nelfinavir, nimodipina, norfloxacino, olanzapina, omeprazol, penciclovir, pimoizida, tacolimus, quazepam, raloxifeno, rifabutina, rifampina, risperidona, rizatriptán, saquinavir, sertralina, sildenafil, acetilsulfisoxazol, temazepam, tiabendazol, tioguanina, trandolapril, triamtereno, trimetrexato, troglitazona, trovafloxacina, verapamilo, sulfato de vinblastina, micofenolato, atovaquone, proguanil, ceftazidima, cefuroxima, etoposido, terbinafina, talidomida, fluconazol, amsacrina, dacarbazina, teniposido y acetilsalicilato.

40 Productos nutracéuticos y suplementos dietéticos que pueden servir de ejemplos, están descritos, por ejemplo, en la publicación de Roberts et al., *Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (American Nutraceutical Association, 2001). Un agente nutracéutico o suplemento dietético, conocido también como un agente fitoquímico o alimento funcional, es, en general, uno cualquiera de una clase de suplementos dietéticos, vitaminas, minerales, hierbas, o alimentos curativos que tienen efectos medicinales o farmacéuticos sobre el cuerpo. Como productos nutracéuticos o suplementos dietéticos que sirven de ejemplos se incluyen, aun cuando no se limita a ellos, luteína, ácido fólico, ácidos grasos (por ejemplo, DHA y ARA), frutos y extractos vegetales, suplementos vitamínicos y minerales, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glucosamina/condroitina, Aloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (por ejemplo, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, y valina), te verde, licopeno, alimentos completos, aditivos alimentarios, hierbas, fitonutrientes, antioxidantes, constituyentes flavonoideos de frutas, aceite de onagra (EPO), semillas de lino, aceites de pescado y de animales marinos, y agentes probióticos. Los productos nutracéuticos y los suplementos dietéticos incluyen también alimentos bio-transformados, transformados genéticamente para que tengan propiedades deseadas, conocidos también como “farmalimentos”

55 Los agentes activos para administrar en una formulación de aerosol están seleccionados, preferiblemente, entre el grupo que consiste en proteínas, péptidos, broncodilatadores, corticosteroides, inhibidores de elastasa, analgésicos, antifúngicos, agentes para terapias de la fibrosis quística, terapias del asma, terapias de los enfisemas, terapias del síndrome de la insuficiencia respiratoria, terapias de la bronquitis crónica, terapias de la enfermedad pulmonar obstructiva, crónica, terapias de rechazo de los trasplantes, terapias de la tuberculosis y otras infecciones del

pulmón, terapias de infecciones fúngicas, terapias de la insuficiencia respiratoria asociada con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, fármacos oncológicos, antieméticos, analgésicos y agentes cardiovasculares.

2. Agentes activos anticancerosos

5 Los agentes anticancerosos útiles están seleccionados, preferiblemente, entre agentes de alquilación, antimetabolitos, productos naturales, hormonas y antagonistas, y agentes diversos, tales como radiosensibilizadores.

10 Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen; (1) agentes alquilantes que poseen el grupo bis-(2-cloroetil)-amino tal como, por ejemplo, clormetina, clorambucilo, melfalán, uramustina, manomustina, extramustina fosfato, mecloretaminóxido, ciclofosfamida, ifosfamida, y trifosfamida ; (2) agentes alquilantes que poseen un grupo aziridino sustituido tal como, por ejemplo, tretamina, tiotepa, triaziquona y mitomicina ; (3) agentes alquilantes del tipo de sulfonato de alquilo, tales como, por ejemplo, busulfano, pipsulfano y pipsulfam ; (4) derivados alquilantes de N-alquil-N-nitrosourea tales como, por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, o estreptozotocina ; y (5) agentes alquilantes del tipo de mitobronitol, dacarbazina y procarbazona.

15 Los ejemplos de antimetabolitos incluyen : (1) análogos del ácido fólico tales como, por ejemplo, metotrexato; (2) análogos de pirimidina tales como, por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, tegafur, citarabina, idoxuridina y flucitosina; y (3) derivados de purina tales como, por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, azatioprina, tiamiprina, vidarabina, pentostatina y puromicina.

20 Los ejemplos de productos naturales incluyen : alcaloides vinca tales como, por ejemplo, vinblastina y vincristina; (2) epipodofilotoxinas tales como, por ejemplo, etoposido y teniposido; (3) antibióticos tales como, por ejemplo, adriamicina, daunomicina, doctinomicina, daunorubicina, doxorubicina, mitramicina, bleomicina y mitomicina ; (4) enzimas tales como, por ejemplo, L-asparaginasa; (5) modificadores biológicos de respuestas tales como, por ejemplo, alfa-interferón; (6) camptotecina; (7) taxol; y (8) retinoides, tales como ácido retinoico.

25 Los ejemplos de hormonas y antagonistas incluyen: (1) adrenocorticosteroides tales como, por ejemplo, prednisona; (2) progestinas tales como, por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol; (3) estrógenos tales como, por ejemplo, dietilestilbestrol y etinil estradiol; (4) antiestrógenos tales como, por ejemplo, tamoxifeno; (5) andrógenos tales como, por ejemplo, propionato de testosterona y fluoximesterona; (6) antiandrógenos tales como, por ejemplo, flutamida; y (7) análogos de la hormona liberadora de gonadotropina tales como, por ejemplo, leuprolida.

30 Los ejemplos de agentes diversos incluyen: (1) radiosensibilizadores tales como, por ejemplo 1,2,4-benzotriazin-3-amina-1,4-dióxido (SR 4889) y 1,2,4-benzotriazina-7-amino-1,4-dióxido (WIN 59075); (2) complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; (3) antracenedionas tales como, por ejemplo, mitoxantrona; (4) ureas sustituidas tales como, por ejemplo, hidroxiurea; y (5) supresores adrenocorticales tales como, por ejemplo, mitotano y aminoglutetimida.

35 Además, el agente anticanceroso puede ser un fármaco inmunosupresor tal como, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, sulfasalazán, metoxsalcén y talidomida.

El agente anticanceroso puede ser también un inhibidor de COX-2.

3. Agentes activos analgésicos

Un analgésico puede ser, por ejemplo, un NSAID o un inhibidor de COX-2

40 Los NSAIDs que pueden servir de ejemplo, que pueden ser formulados en composiciones de la invención incluyen, aun cuando no se limita a ellos, compuestos no ácidos y compuestos ácidos adecuados. Los compuestos no ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, nabumetona, tiaramida, proquazona, bufexamaco, flumizol, epirazol, tinoridina, timegadina y dapsona. Los compuestos ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos y ácidos enólicos. Los NSAIDs del tipo de ácidos carboxílicos, adecuados, incluyen, por ejemplo: (1) ácidos salicílicos y sus ésteres, tales como aspirina, diflunisal, benorilato y fosfosal; (2) ácidos acéticos tales como, ácidos fenilacéticos, que incluyen diclofenaco, alclofenaco y fenclufenaco; (3) ácidos acéticos carbocíclicos y heterocíclicos tales como etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, fentiazaco, y tilomisol; (4) ácidos propiónicos tales como carprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, suprofen, ácido tiaprofénico, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, indoprofeno y piroprofeno; y (5) ácidos fenámicos tales como flufenámico, mefenámico, meclofenámico y niflúmico. Los NSAIDs del tipo de ácidos enólicos, adecuados, incluyen, por ejemplo: (1) pirazonas tales como oxifenbutazona, fenilbutazona, apazona y feprazona; y (2) oxicams tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam y tenoxicam.

50 Los inhibidores de COX-2 que sirven de ejemplo, que pueden ser formulados en combinación con la composición nanoparticulada de nimesulida de la invención, incluyen, aun cuando no se limita a ellos, celecoxib (SC-58635, CELEBREX[®], Pharmacia/Searle and Co.), rofecoxib (MK-966, L-748731, VIOXX[®], Merck and Co.), meloxicam

(MOBIC[®], comercializado conjuntamente por Abbott Laboratories, Chicago, IL, y Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals), valdecoxib (BEXTRA[®], G.D. Searle and Co.), parecoxib (G.D. Searle and Co.), etoricoxib (MK-663; Merck), SC-236 (nombre químico de la 4-[5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida; G.D. Searle and Co., Skokie, IL); NS-398 (N-(2-ciclohexiloxi-4-nitrofenil)metano sulfonamida; Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japón), SC-58125 (metilsulfona-espiro(2,4)hept-5-eno I; Farmacia/Searle and Co.); SC-57666 (Farmacia/Searle and Co.); SC-558 (Farmacia/Searle and Co.); SC-560 (Farmacia/Searle and Co.); etodolaco (Lodine[®], Wyeth-Ayerst Laboratories Inc.); DFU (5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil 2(5H)-furanona); monteleukast (MK-476), L-745337 ((5-metanosulfonamida-6-(2,4-difluorotiofenil)-1-indanona), L-761066, L-761000, L-748780 (todos de Merck and Co.); DUP-697 (5-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenilo); DuPont Merck Pharmacuetical Co.); PGV 20229 (1-(7-terc-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetilbenzo(b)furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona; Procter and Gamble Pharmaceuticals); iguratimod (T-614; 3-formilamino-7-metilsulfonilamino-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-4-ona; Toyama Corp., Japón); BF 389 (Biofor, EE.UU); CL 1004 (PD 136095), PD 136005, PD 142893, PD 138387, y PD 145065 (todos de Parke-Davis/Warner Lambert Co.); flurbiprofeno (ANSAID[®]; Farmacia and Upjohn); nabumetona (FELAFEN[®]; SmithKline Beecham, plc); flosulida (CGP 28238; Novartis/Ciba Geigy); piroxicam (FELDANE[®]; Pfizer); diclofenaco (VOLTAREN[®] y CATAFLAM[®], Novartis); lumiracoxib (COX-189; Novartis); D 1367 (Celltech Chiroscience, plc); R 807 (3-benzoildifluorometano sulfonanilida, diflumidona); JTE-522 (Japan Tobacco, Japón); FK-3311 (4'-acetil-2'-(2,4-difluorofenoxi)metanosulfonanilida), FK 867; FR 140423, y FR 115068 (todos de Fujisawa, Japón); GR 253035 (Glaxo Wellcome); RWJ 63556 (Johnson and Johnson); RWJ 20485 (Johnson and Johnson); ZK 38997 (Schering); S 2474 ((E)-(5)-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilideno)-2-etil-1,2-isotiazolidina-1,1-dióxido indometacina (Shionogi and Co., Ltd, Japón); análogos de zomepiraco tales como RS 57067 y RS 104897 (Hoffmann La Roche)RS 104894 (Hoffmann La Roche); SC 41930 (Monsanto); pranlukast (SB 205312, Ono-1078, ONON[®], ULTAIR[®]; SmithKline Beecham);SB 209670 (SmithKline Beecham); y APHS (heptinilsulfuro).

D. Tamaño de partícula del agente activo nanoparticulado

Las composiciones de la invención contienen partículas de agentes activos nanoparticulados que poseen un tamaño medio de partícula, eficaz, menor que 2000 nm aproximadamente (es decir, 2 micrómetros). En otras realizaciones de la invención, las partículas del agente activo tienen un tamaño menor que 1900 nm aproximadamente, menor que 1800 nm aproximadamente, menor que 1700 nm aproximadamente, menor que 1600 nm aproximadamente, menor que 1500 nm aproximadamente, menor que 1400 nm aproximadamente, menor que 1300 nm aproximadamente, menor que 1200 nm aproximadamente, menor que 1100 nm aproximadamente, menor que 1000 nm aproximadamente, menor que 900 nm aproximadamente, menor que 800 nm aproximadamente, menor que 700 nm aproximadamente, menor que 600 nm aproximadamente, menor que 500 nm aproximadamente, menor que 400 nm aproximadamente, menor que 300 nm aproximadamente, menor que 250 nm aproximadamente, menor que 200 nm aproximadamente, menor que 150 nm aproximadamente, menor que 100 nm aproximadamente, menor que 75 nm aproximadamente, o menor que 50 nm aproximadamente, medido mediante métodos de dispersión luminosa, microscopía, u otros métodos apropiados.

Por "un tamaño medio de partícula, eficaz, menor que 2000 nm aproximadamente" se entiende que por lo menos el 50% en peso de las partículas del agente activo poseen un tamaño de partícula menor que el tamaño medio, eficaz, es decir, menor que, aproximadamente, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc., cuando se miden mediante las técnicas antes citadas. En otras realizaciones de la invención, al menos, aproximadamente, 70%, al menos, aproximadamente, 90%, al menos, aproximadamente, 95%, o al menos, aproximadamente, el 99% de las partículas del agente activo poseen un tamaño de partícula menor que el tamaño medio eficaz, es decir menor que, aproximadamente, 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc.

Si la composición nanoparticulada de agente activo se combina con una composición convencional de agente activo, entonces tal composición está o bien solubilizada o bien posee un tamaño medio de partícula, eficaz, mayor que 2 micrómetros aproximadamente. Por "un tamaño medio de partícula, eficaz, mayor que 2 micrómetros aproximadamente" se entiende que, por lo menos, el 50% de las partículas del agente activo microparticulado poseen una tamaño de partícula mayor que 2 micrómetros, aproximadamente, en peso, medido mediante las técnicas antes citadas. En otras realizaciones de la invención, al menos 70% aproximadamente, al menos 90% aproximadamente, al menos 95% aproximadamente o al menos 99% aproximadamente, en peso, de las partículas del agente activo microparticulado poseen un tamaño de partícula mayor que 2 micrómetros, aproximadamente.

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

55 5. Concentración del agente activo nanoparticulado y del hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1.

Las cantidades relativas de agente activo y de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, y, opcionalmente, de uno o más estabilizantes superficiales secundarios, pueden variar ampliamente. La cantidad óptima de los componentes

individuales depende, por ejemplo, del agente activo particular seleccionado, del balance hidrófilo lipófilo (HLB), del punto de fusión y de la tensión superficial de las soluciones acuosas del estabilizante, etc.

La concentración del estabilizante superficial peptídico puede variar desde 0,5% aproximadamente hasta 99,999% aproximadamente, desde 5,0% aproximadamente hasta 99,9% aproximadamente, o desde 10% aproximadamente hasta 99,5% aproximadamente, en peso, basado en el peso seco combinado, total, del al menos un agente activo y el hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, sin incluir otros excipientes.

La concentración del al menos un agente activo puede variar desde 99,5% aproximadamente, hasta 0,001% aproximadamente, desde 95% aproximadamente hasta 0,1% aproximadamente, o desde 90% aproximadamente hasta 0,5% aproximadamente, en peso, basado en el peso seco combinado, total, del agente activo y el hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, sin incluir otros excipientes.

B. Métodos de preparación de formulaciones nanoparticuladas de agentes activos

Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la invención, que comprenden hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 pueden prepararse, por ejemplo, usando técnicas de molienda, homogeneización o precipitación. Métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas que sirven de ejemplo, están descritos en la patente '684. Métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas de agentes activos están descritos también en la patente de EE.UU. No. 5.518.187 para "Método de molienda de sustancias farmacéuticas"; patente de EE.UU. No. 5.718.388 para "Método continuo de molienda de sustancias farmacéuticas", patente de EE.UU. No. 5.862.999 para "Método de molienda de sustancias farmacéuticas"; patente de EE.UU. No. 5.665.331 para "Microprecipitación conjunta de agentes farmacéuticos nanoparticulados con modificadores del crecimiento de los cristales"; patente de EE.UU. No. 5.662.883 para "Microprecipitación conjunta de agentes farmacéuticos nanoparticulados con modificadores del crecimiento de los cristales"; patente de EE.UU. No. 5.560.932 para "Microprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados"; patente de EE.UU. No. 5.543.133 para "Procedimiento de preparación de composiciones de contraste de rayos X que contienen nanopartículas"; patente de EE.UU. No. 5.534.270 para "Método de preparación de nanopartículas estables de fármacos"; patente de EE.UU. No. 5.510.118 para "Procedimiento de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas"; y patente de EE.UU. No. 5.470.583 para "Método de preparación de composiciones nanoparticuladas que contienen fosfolípidos con carga para reducir la agregación".

Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos que resultan pueden ser utilizadas en cualquier forma farmacéutica deseada.

1. Molienda para obtener dispersiones nanoparticuladas de agentes activos

La molienda del agente activo para obtener una dispersión nanoparticulada comprende dispersar partículas del agente activo en un medio líquido de dispersión en el que el agente activo es escasamente soluble, seguido de la aplicación de medios mecánicos, en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula del agente activo hasta el tamaño medio de partícula, eficaz, deseado. Los medios de dispersión pueden ser, por ejemplo, agua, aceite de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilenglicol (PEG), hexano o glicol. El agua es el medio de dispersión preferido.

Las partículas de agente activo son reducidas de tamaño, preferiblemente, en presencia de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1. Alternativamente, las partículas de agente activo pueden ponerse en contacto con hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, o bien durante o bien después del desgaste. También pueden añadirse uno o más estabilizantes secundarios antes, durante o después del desgaste. Otros compuestos, tales como un diluyente, pueden añadirse a la composición de agente activo/estabilizante superficial peptídico antes, durante o después del proceso de reducción del tamaño. Pueden prepararse dispersiones de modo continuo o por tandas.

2. Precipitación para obtener composiciones nanoparticuladas de agentes activos

Otro método de formación de la composición nanoparticulada de agente activo deseada es mediante microprecipitación. Este es un método de preparación de dispersiones estables de agentes activos escasamente solubles en presencia de uno o más estabilizantes superficiales peptídicos que incluyen hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, y uno o más agentes activos superficiales, coloidales, que intensifican la estabilidad, exentos de indicios de disolventes tóxicos o de impurezas solubilizadas de metales pesados. Tal método comprende, por ejemplo: (1) disolver el agente activo escasamente soluble en un disolvente adecuado; (2) añadir la formulación procedente de la etapa (1) a una solución que comprende al menos hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial peptídico y, opcionalmente, uno o más estabilizantes superficiales secundarios, para formar una solución clara; y (3) precipitar la formulación procedente de la etapa (2) usando un no disolvente apropiado. El método puede ser seguido por separación de cualquier sal formada, si está presente, mediante diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión por métodos convencionales.

3. Homogeneización para obtener composiciones nanoparticuladas de agentes activos

Métodos de homogeneización que sirven de ejemplo para preparar composiciones nanoparticuladas de agentes activos están descritos en la patente de EE.UU. No. 5.510.118 para "Procedimiento de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas".

5 Tal método comprende dispersar las partículas del agente activo en un medio líquido de dispersión en el que el agente activo es escasamente soluble, seguido de someter la dispersión a homogeneización para reducir el tamaño de partícula del agente activo hasta el tamaño medio de partícula, eficaz, deseado. Las partículas del agente activo pueden reducirse de tamaño en presencia de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como, al menos, un estabilizante superficial peptídico y, si se desea, uno o más estabilizantes superficiales adicionales. Alternativamente, las partículas del agente activo pueden ponerse en contacto con hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 y, si se desea, uno o más estabilizantes superficiales adicionales, o durante o bien después del desgaste. Otros compuestos, tales como un diluyente, pueden añadirse a la composición estabilizante superficial de agente activo/péptido o bien antes, durante o después del proceso de reducción del tamaño. Pueden prepararse dispersiones de modo continuo o por tandas..

C. Métodos de uso de formulaciones nanoparticuladas de agentes activos

15 Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, de la presente invención, pueden ser administradas a los seres humanos y a animales mediante cualesquiera medios convencionales que incluyen, aun cuando no se limita a ellos, las vías oral, rectal, ocular, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal, local (povos, pomadas o gotas), o como pulverización bucal o nasal.

20 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles, fisiológicamente aceptables, y povos estériles para reconstituir obteniendo soluciones o dispersiones inyectables estériles. Como ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos, acuosos o no acuosos, adecuados, se incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerina y semejantes), sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Una fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

25 Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y semejantes. Una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante el uso de agentes que retarden la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

30 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, povos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el agente activo está mezclado con uno, al menos, de los siguientes: (a) uno o más excipientes (o vehículos) inertes, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico; (b) cargas o diluyentes sólidos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (c) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (d) humectantes, tales como glicerina; (e) agentes de desintegración, tales como agar-agar, carbonato cálcico, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato sódico; (f) retardadores de disolución, tales como parafina; (g) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (h) agentes de humedecimiento, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo; (i) adsorbentes, tales como caolín y bentonita; y (j) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, o sus mezclas. Para cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes amortiguadores-

45 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral, incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además del agente activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden comprender diluyentes inertes empleados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y agentes emulsionantes. Son agentes emulsionantes que sirven de ejemplo, el alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, y aceite de sésamo, glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y semejantes.

Además de tales diluyentes inertes, la composición puede incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes aromatizantes.

55 Los niveles actuales de las dosis de agente activo en las composiciones nanoparticuladas de la invención, pueden variarse para obtener una cantidad de agente activo eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración particulares. El nivel de dosis seleccionado depende, por

consiguiente, del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la potencia del agente activo administrado, la duración deseada del tratamiento, y otros factores.

5 Las composiciones de unidades de administración pueden contener cantidades de tales submúltiplos de las mismas, que pueden usarse para obtener las dosis diarias. Ha de entenderse, sin embargo, que el nivel específico de dosis para un paciente particular, dependerá de una diversidad de factores que incluyen el peso, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo y la vía de administración, la potencia del agente activo administrado, las velocidades de absorción y excreción, la combinación con otros agentes activos, y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando.

10 Los ejemplos que siguen, con la excepción de los Ejemplos 1 a 3, se proporcionan para ilustrar la presente invención. No obstante, ha de entenderse que la invención no ha de estar limitada a las condiciones o detalles específicos que se describen en estos ejemplos.

Los Ejemplos 1 a 3 han sido retenidos por razones de claridad y para una comprensión más completa de la invención.

15 Las formulaciones que figuran en los ejemplos que siguen, fueron investigadas también usando un microscopio óptico. Aquí, dispersiones nanoparticuladas “estables” (movimiento Browniano uniforme) pudieron distinguirse fácilmente de dispersiones “agregadas” (partículas no uniformes, relativamente grandes, sin movimiento).

Ejemplo 1

La finalidad de este ejemplo fue preparar una composición nanoparticulada de nistatina que posee hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial peptídico.

20 La nistatina es un antibiótico poliélico antimicótico escasamente soluble en agua, obtenido a partir de *Streptomyces noursei*. Es un agente antifúngico indicado para el tratamiento de la candidiasis oral, gastrointestinal y vaginal. La candidiasis oral, en particular, es una enfermedad común de pacientes inmunocomprometidos. La nistatina está indicada para el tratamiento terapéutico de todas las infecciones ocasionadas por microorganismos susceptibles, en aquellos pacientes en los que las infecciones candidiásicas (monilial) están, probablemente, complicando la terapia.

25 Una suspensión de nistatina (Sigma-Aldrich Co.) al 2% (p/p) e hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 (“Poly(Lys,Trp)”) (Sigma; St. Louis, MO) al 1% (p/p), que es un co-poli-aminoácido catiónico al azar que posee un peso molecular de 38.000, en agua, se molió durante 1 día usando técnicas de baja energía (molino de bolas) en presencia de medios de molienda cerámicos Y TZ.

30 El tamaño medio de las partículas de nistatina después de moler era 149 nm, con una D90 de 270 nm, determinado mediante dispersión luminosa estática usando un analizador de tamaños de partículas por dispersión luminosa Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). La composición tenía un potencial zeta (electrocinético) de 47,7 mV, medido por electroforesis en NaCl 5×10^{-4} M (Malvern ZetaSizer). La capacidad de dispersión se verificó mediante microscopía de contraste de fases.

35 La Figura 1 muestra fotomicrografías representativas de los cristales de nistatina antes (Fig. 1A) y después (Fig. 1B) de moler.

La estabilidad del tamaño de partícula, en condiciones reguladas, fue verificado a lo largo del tiempo. La Figura 2 muestra los resultados de la verificación de la estabilidad del tamaño de las partículas de nistatina a lo largo del tiempo, a 5°C (línea sólida), 25°C (línea de trazos) y 40°C (línea de puntos) , para la composición nanoparticulada de nistatina/peptido.

40 Estos resultados demuestran que puede usarse con éxito un estabilizante superficial peptídico para estabilizar un agente activo en un tamaño de partícula nanoparticulado. Además, un estabilizante superficial peptídico tal puede comunicar ventajas terapéuticas adicionales a la formulación final. Por ejemplo, el estabilizante superficial peptídico, Poli(Lys, Trp) es catiónico y, por tanto, las composiciones nanoparticuladas de agentes activos que utilizan este estabilizante superficial pueden ser bioadhesivas

45 La composición resultante puso de manifiesto un tamaño medio de partícula de 149 nm y estaba libre de aglomeración. Además, la composición nanoparticulada de nistatina/peptido no presentaba virtualmente crecimiento del tamaño de partícula en las tres temperaturas ensayadas.

Ejemplo 2

50 La finalidad de este ejemplo fue determinar si una carga catiónica superficial, tal como la obtenida con el uso de un estabilizante superficial peptídico catiónico, intensifica la adhesión de partículas pequeñas a las células.

Se llevaron a cabo experimentos de unión a células con microesferas de látex de poliestireno como modelo. Era de esperar que una carga superficial positiva intensificara la interacción de partículas con macromoléculas de la superficie celular, que poseen una carga negativa neta.

5 Fueron ensayadas microesferas catiónicas con un potencial zeta medio (51,5 mV), comparable al de la composición nanoparticulada de nistatina/péptido del Ejemplo 1, frente a microesferas aniónicas (potencial zeta medio = -50,9 mV). Las microesferas fueron incubadas con fibroblastos NIH/3T3, lavadas a fondo, fijadas y sometidas a análisis SEM.

La Figura 3 muestra fotomicrografías representativas de células con partículas aniónicas (Fig. 3A) y partículas catiónicas (Fig. 3B).

10 Los resultados indican que las partículas cargadas positivamente interaccionan más fuertemente con la superficie celular que las partículas cargadas negativamente, y se piensa que las composiciones nanoparticuladas de agentes activos que tienen un péptido catiónico como estabilizante superficial, con potenciales zeta comparables, pueden seguir la misma tendencia.

Ejemplo 3

15 La finalidad de este ejemplo fue determinar si la molienda de un agente activo, tal como la nistatina, que tiene un estabilizante superficial peptídico, afecta a la actividad del agente activo.

20 La concentración mínima inhibitoria (MIC) de una composición de nistatina molida, que tenía como estabilizante superficial peptídico Poli(Lys, Trp) se comparó con la MIC de dos composiciones de nistatina sin moler. La nistatina para la composición nanoparticulada molida se obtuvo de Sigma-Aldrich Co. y las dos composiciones de nistatina sin moler se obtuvieron de Sigma-Aldrich Co. y Paddock Laboratories, Inc. En la Tabla 1 que figura a continuación se proporcionan detalles correspondientes a las composiciones de nistatina molida y sin moler, que incluyen el tamaño de partícula de la composición nanoparticulada, molida, de nistatina/Poli(Lys, Trp), y la potencia (U/ml, USP) y la MIC de cada composición de nistatina.

Concentración de nistatina	Estabilizante superficial y concentración	Tamaño medio de partícula (nm)	Potencia (U/ml, USP)	MIC
2% (Sigma)	Poli(Lys, Trp) al 1% ¹	129	101.200	1:10.000
5% (Sigma)	N/A – sin moler	N/A	253.000	1:10.000
4% (Paddock)	N/A - sin moler	N/A	253.000	1:100.000

¹ Poly(Lisina, Triptófano) es un co-poli-aminoácido catiónico al azar

25 La muestra nanoparticulada se molió en un molino de bolas durante 26 horas con medios cerámicos de molienda YTZ.

30 La concentración mínima inhibitoria (MIC) de la composición de nistatina/péptido molida y la de las dos muestras sin moler, fueron determinadas en cultivos de *C. albicans*. La MIC indicada aquí es la dilución máxima de la formulación en el caldo de cultivo que inhibe el crecimiento de *C. albicans*. Como muestra la Tabla 1, la composición de nistatina/péptido molida no manifestaba diferencia significativa en MIC y, sorprendentemente, era más activa que al menos una de las muestras de nistatina sin moler. Estos resultados confirman que el proceso de molienda no hace disminuir la actividad de la nistatina.

Ejemplo 4

35 La finalidad de este ejemplo fue preparar una composición nanoparticulada de un diurético, Compuesto A, utilizando un estabilizante superficial peptídico. Los diuréticos pueden ser empleados para reducir la hinchazón y la retención de fluidos ocasionadas por diversos problemas médicos, que incluyen enfermedades cardíacas o hepáticas. Los diuréticos se emplean también para tratar la hipertensión sanguínea.

Una suspensión de Compuesto A al 2% (p/p) y de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 al 1% (p/p) como estabilizante superficial peptídico, en agua, se molió durante 3 días en un medio ambiente acuoso en un molino de baja energía, en presencia de medios cerámicos de 0,8 mm estabilizados con itrio.

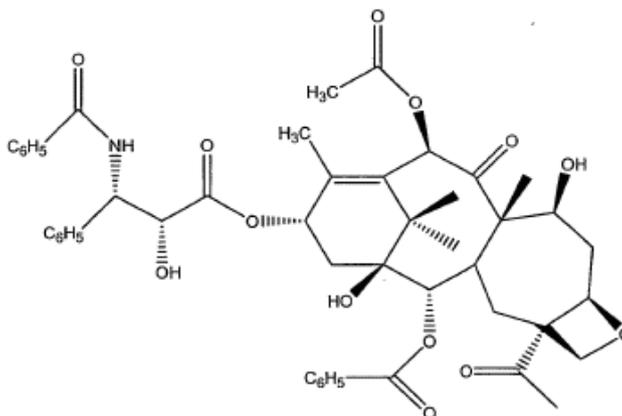
40 El análisis del tamaño de partícula de la dispersión de Compuesto A resultante se llevó a cabo mediante difracción de luz de láser usando el analizador del tamaño de partícula Horiba LA 910 (Horiba Instruments, Irvine, CA) y agua

como diluyente, El tamaño medio de partícula de la dispersión de Compuesto A fue 99 nm, con una D90 de 138 nm. La composición era estable.

Ejemplo 5

- 5 La finalidad de este ejemplo fue preparar una composición nanoparticulada de paclitaxel utilizando un estabilizante superficial peptídico. El paclitaxel pertenece al grupo de fármacos denominados antineoplásicos. Este fármaco se usa para tratar el cáncer de ovarios, de mama, ciertos tipos de cáncer pulmonar y un cáncer de la piel y de las membranas mucosas encontrado más comúnmente en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). También puede usarse para tratar otros tipos de cáncer.

El paclitaxel posee la estructura química siguiente:



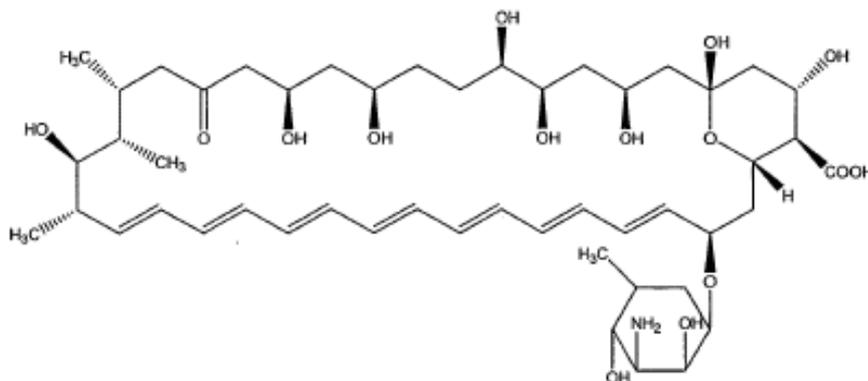
- 10 Una suspensión de paclitaxel al 2% (p/p) y de hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 al 1% (p/p) como estabilizante superficial peptídico, en agua, se molió durante 3 días en un medio ambiente acuoso en un molino de baja energía, en presencia de medios cerámicos de 0,8 mm estabilizados con itrio.

- 15 El análisis del tamaño de partícula de la dispersión de paclitaxel resultante se llevó a cabo mediante difracción de luz de láser usando el analizador del tamaño de partículas Horiba LA910 (Horiba Instruments, Irvine, CA) y agua como diluyente. El tamaño medio de partícula de la dispersión de paclitaxel molida era 139 nm con una D90 de 185 nm. La composición era estable.

Ejemplo 6

- 20 La finalidad de este ejemplo fue preparar una composición nanoparticulada de anfotericina B utilizando un estabilizante superficial peptídico. La anfotericina B es un agente antifúngico escasamente soluble en agua. Se usa tópicamente para tratar infecciones de la piel por levaduras; por vía intravenosa se usa para tratar una diversidad de infecciones fúngicas amenazantes de la vida.

La anfotericina B posee la estructura química siguiente:



- 25 En este experimento se molió anfotericina B con hidrobromuro de poli(Lis, Trp) 4:1 como estabilizante superficial peptídico. Se preparó una suspensión acuosa al 2% (p/p) de anfotericina B (Sigma), con poli(Lys, Trp) (Sigma) al 1% (p/p). La composición se molió en un molino de bolas durante 24 horas con medios cerámicos de 0,8 mm de YTZ. El

tamaño de partícula de la dispersión de anfotericina B resultante se caracterizó mediante dispersión luminosa de laser, estática, en un analizador de distribución del tamaño de partículas Horiba LA-910. Los resultados se exponen en la Tabla 2 que sigue.

TABLA 2				
Fármaco y Concentración	Estabilizante superficial y Concentración	Tamaño medio de partícula (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
Anfotericina B al 2%	Poli(Lis, Trp) al 1%	121	96	230

5 Estos resultados demuestran que las dispersiones de anfotericina B pueden ser estabilizadas con éxito mediante un estabilizante superficial peptídico, tal como el co-polipéptido al azar hidrobromuro de poli(Lys, Trp) 4:1.

Será evidente para los expertos en la técnica que pueden llevarse a cabo diversas modificaciones y variaciones de los métodos y composiciones de la presente invención. Por tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención proporcionadas, incluidas en el alcance de las reivindicaciones y sus equivalentes añadidas.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición que comprende:

(a) partículas de al menos un agente activo que tiene un tamaño medio de partícula, eficaz, menor que 2000 nm, aproximadamente; y

5 (b) hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 como estabilizante superficial, en la que la composición no comprende nistatina ni una de sus sales.

2.- La composición según la reivindicación 1, que comprende, además, al menos un estabilizante superficial secundario.

10 3.- La composición según la reivindicación 2 en la que el estabilizante superficial secundario está seleccionado entre el grupo que consiste en un estabilizante superficial aniónico, un estabilizante superficial catiónico, un estabilizante superficial zwitteriónico, y un estabilizante superficial iónico.

15 4.- La composición según la reivindicación 2 ó la reivindicación 3, en la que el estabilizante superficial secundario está seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, fosfátidos, dextrano, glicerina, goma arábiga, colesterol, goma tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, alcohol cetostearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, ésteres alquilarílicos polioxietilenados, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado, polietilenglicoles, bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearatos polioxietilenados, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosas, hipromelosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hipromelosa, celulosa no cristalina, silicato aluminico magnésico, trietanolamina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído, poloxameros; poloxaminas, un fosfolípido con carga, sulfosuccinato de dioctilo, ésteres dialquílicos de la sal sódica del ácido sulfosuccínico, laurilsulfato sódico, sulfonatos de poliéteres alquilarílicos, mezclas de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; n-decil-β-D-glucopiranosido; n-decil-β-D-maltopiranosido;n-dodecil-β-D-glucopiranosido;n-dodecil-β-D-maltosido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil-β-D-tiogluconosido; n-hexil-β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil-β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil-β-D-tiogluconosido; lisozima, PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, y copolímeros al azar de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, un polímero catiónico, un biopolímero catiónico, un polisacárido catiónico, un compuesto celulósico catiónico, un alginato catiónico, un compuesto no polimérico catiónico, fosfolípidos catiónicos, lípidos catiónicos, bromuro de poli(metacrilato de metilo)trimetilamonio, compuestos de sulfonio, metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetilo, sulfato de dimetilo, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, compuestos de fosfonio, compuestos de amonio cuaternario, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)etilamonio, cloruro de cocotrimetilamonio, bromuro de cocotrimetilamonio, cloruro de cocometildihidroxi-etilamonio, bromuro de cocometildihidroxi-etilamonio, cloruro de deciltri-etilamonio, cloruro de decildimetilhidroxi-etilamonio;cloruro bromuro de decildimetilhidroxi-etilamonio, cloruro de C₁₂₋₁₅dimetilhidroxi-etilamonio, cloruro bromuro de C₁₂₋₁₅dimetilhidroxi-etilamonio, cloruro de cocodimetilhidroxi-etilamonio, bromuro de cocodimetilhidroxi-etilamonio, metilsulfato de miristiltrimetilamonio, cloruro de laurildimetilbencilamonio, bromuro de laurildimetilbencilamonio, cloruro de laurildimetil(etenoxi)₄amonio, bromuro de laurildimetil(etenoxi)₄amonio,cloruro de N-alquil(C₁₂₋₁₅)dimetilbencilamonio; cloruro de N-alquil(C₁₄₋₁₈)dimetilbencilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio, monohidrato, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de N-alquil (C₁₂₋₁₄) dimetil-1-naftilmetilamonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquiltrimetilamonio,sales de dialquildimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, sal de alquilamidoalquildialquilamonio etoxilada, una sal de trialquilamonio etoxilada, cloruro de dialquibencenodialquilamonio, cloruro de N-didecildimetilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio, monohidrato, cloruro de N-alquil(C₁₂₋₁₄)dimetil-1-naftilmetilamonio, cloruro de dodecildimetilbencilamonio, cloruro de dialquibencenoalquilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquibencilmetilamonio, bromuro dealquibencilmetilamonio, bromuros de C₁₂ trimetilamonio, bromuros de C₁₅ trimetilamonio, bromuros de C₁₇-trimetilamonio, cloruro de dodecibenciltri-etilamonio, cloruro de polidialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetilamonio, halogenuros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltri-etilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio, POLYQUAT 10™, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, ésteres de colina, cloruro de benzalconio, compuestos de cloruro de estearalconio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de cetilpiridinio, sales haluro de polioxietilalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOL™, ALKAQUAT™, sales de alquilpiridinio; aminas, sales de aminas, óxidos de aminas, sales de imidazolinio, acrilamidas cuaternarias protonadas, polímeros cuaternarios metilados, y goma guar catiónica.

55 5.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición está formulada para una administración seleccionada entre el grupo que consiste en administración oral, pulmonar, rectal, oftálmica, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local, bucal, nasal y tópica.

- 6.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, formulada en una forma farmacéutica seleccionada entre el grupo que consiste en dispersiones líquidas, suspensiones orales, geles, aerosoles, pomadas, cremas, comprimidos, cápsulas, bolsitas, trociscos, polvos, píldoras, gránulos, formulaciones de cesión regulada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, formulaciones de cesión retardada, formulaciones de cesión prolongada, formulaciones de cesión pulsátil, y formulaciones de cesión inmediata y cesión regulada, mixtas.
- 7.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que:
- (a) el agente activo está presente en una cantidad seleccionada entre el grupo que consiste en desde aproximadamente 99,5% hasta aproximadamente 0,001%, desde aproximadamente 95% hasta aproximadamente 0,1%, y desde aproximadamente 90% hasta aproximadamente 0,5%, en peso, basada en el peso seco combinado total del agente activo y del hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, sin incluir otros excipientes; o
- (b) el hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 está presente en una cantidad seleccionada entre el grupo que consiste en desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 99,999% en peso, desde aproximadamente 5,0% hasta aproximadamente 99,9% en peso, y desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99,5% en peso, basada en el peso seco combinado total del agente activo y del hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1, sin incluir otros excipientes.
- 8.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente activo está seleccionado entre el grupo que consiste en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semiamorfa, y sus mezclas.
- 9.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el tamaño medio de partícula, eficaz, esta seleccionado entre el grupo que consiste en menor que 1900 nm aproximadamente, menor que 1800 nm aproximadamente, menor que 1700 nm aproximadamente, menor que 1600 nm aproximadamente, menor que 1500 nm aproximadamente, menor que 1400 nm aproximadamente, menor que 1300 nm aproximadamente, menor que 1200 nm aproximadamente, menor que 1100 nm aproximadamente, menor que 1000 nm aproximadamente, menor que 900 nm aproximadamente, menor que 800 nm aproximadamente, menor que 700 nm aproximadamente, menor que 600 nm aproximadamente, menor que 500 nm aproximadamente, menor que 400 nm aproximadamente, menor que 300 nm aproximadamente, menor que 250 nm aproximadamente, menor que 200 nm aproximadamente, menor que 100 nm aproximadamente, menor que 75 nm aproximadamente, y menor que 50 nm aproximadamente.
- 10.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que 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 activo, tienen un tamaño de partícula menor que el tamaño medio de partícula, eficaz.
- 11.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende, además, al menos una composición adicional de un agente activo que tiene un tamaño medio de partícula, eficaz, que es diferente del tamaño medio de partícula, eficaz, de la composición del agente activo según la reivindicación 1.
- 12.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el agente activo está seleccionado entre el grupo que consiste en paclitaxel, anfotericina B, un diurético, un agente dérmico, productos nutracéuticos, inhibidores de COX-2, retinoides, agentes anticancerosos, NSAIDs, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos anti-obesidad, suplementos dietéticos, carotenoides, corticosteroides, inhibidores de elastasa, anti-fúngicos, agentes para terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes, astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, productos y sustitutos de la sangre, agentes cardiacos inotrópicos, medios de contraste, corticosteroides, supresores de la tos, agentes de diagnóstico, agentes de representaciones ópticas de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos, hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de los lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroides, prostaglandinas, productos radiofarmacéuticos, hormonas sexuales, agentes antialérgicos, estimulantes, anoréticos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, xantinas, aciclovir, alprazolam, altretamina, amilorida, amiodarona, mesilato de benzotropina, bupropión, cabergolina, candesartán, cerivastatina, clorpromazina, ciprofloxacina, cisaprida, claritomicina, clonidina, clopidogrel, ciclobenzaprina, ciproheptadina, delavirdina, desmopresina, diltiazem, dipiridamol, dolasetrón, maleato de enalapril, enalaprilat, famotidina, felodipina, furazolidona, glipizida, irbesartán, ketoconazol, lansoprazol, loratadina, loxapina, mebendazol, mercaptopurina, lactato de milrinona, minociclina, mitoxantrona, mesilato de nelfinavir, nimodipina, norfloxacin, olanzapina, omeprazol, penciclovir, pimizida, tacolimus, quazepam, raloxifeno, rifabutina, rifampina, risperidona, rizatriptán, saquinavir, sertralina, sildenafil, acetilsulfisoxazol, temazepam, tiabendazol, tioguanina, trandolapril, triamtereno, trimetrexato, troglitazona, trovafloxacina, verapamilo, sulfato de vinblastina, micofenolato, atovaquone, proguanil, ceftazidima, cefuroxima, etoposido, terbinafina, talidomida, fluconazol, amsacrina, dacarbazina, teniposido y acetilsalicilato.

- 5 13.- La composición según la reivindicación 12, en la que el producto nutracéutico esta seleccionado entre el grupo que consiste en suplementos dietéticos, vitaminas, minerales, hierbas, luteína, ácido fólico, ácidos grasos, extractos de frutas, extractos vegetales, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glucosamina/condroitina, Aloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos, te verde, licopeno, alimentos completos, aditivos alimentarios, hierbas, fitonutrientes, antioxidantes, constituyentes flavonoideos de frutos, aceite de onagra (EPO), semillas de lino, aceites de pescado, aceites de animales marinos, y agentes probióticos.
- 10 14. La composición según la reivindicación 12, en la que el agente anticanceroso está seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, antracenodionas, productos naturales, hormonas, antagonistas, radiosensibilizadores, complejos de coordinación del platino, supresores adrenocorticales, agentes inmunosupresores, ureas sustituidas, e inhibidores de COX-2.
- 15 15.- La composición según la reivindicación 14, en la que:
- (a) el agente alquilante está seleccionado entre el grupo que consiste en clormetina, clorambucilo, melfalán, uramustina, manomustina, fosfato de extramustina, meclore-taminóxido, ciclofosfamida, ifosfamida, trifosfamida, tretamina, tiotepa, triaziquona, mitomicina, busulfano, pipsulfano, pipsulfamo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozotocina, mitobronitol, dacarbazina y procarbazona; o
- 20 (b) el antimetabolito está seleccionado entre el grupo que consiste en metotrexato, fluorouracilo, floxuridina, tegafur, citarabina, idoxuridina, flucitosina, mercaptopurina, tioguanina, azatioprina, tiamiprina, vidarabina, pentostatina y puromicina; o
- (c) el producto natural está seleccionado entre el grupo que consiste en vinblastina y vincristina, etoposido, teniposido, adriamicina, daunomicina, doctinomicina, daunorubicina, doxorubicina, mitramicina, bleomicina, mitomicina, L-asparaginasa, alfa-interferón, camptotecina, taxol y ácido retinoico; o
- 25 (d) la hormona o el antagonista está seleccionado entre el grupo que consiste en prednisona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, dietilestilbestrol, etinil estradiol, tamoxifeno, propionato de testosterona, fluoximesterona, flutamida, leuprolida; o
- (e) el agente anticanceroso está seleccionado entre el grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, mitoxantrona, hidroxiaurea, mitotano, aminoglutetimida, ciclosporina, azatioprina, sulfasalazina, metoxsaleno y talidomida.
- 30 16.- La composición según la reivindicación 12, en la que el NSAID está seleccionado entre el grupo que consiste en nabumetona, tiaramida, proquazona, bufexamaco, flumizol, epirazol, tinoridina, timegadina, dapsona, aspirina, diflunisal, benorilato, fosfosal, diclofenaco, alclofenaco, fenclufenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, fentiazaco, tilomisol, carprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, suprofen, ácido tiaprofénico, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, flufenámico, mefenámico, meclofenámico, niflúmico, oxifenbutazona, fenilbutazona, apazona, feprazona, piroxicam, sudoxicam, isoxicam y tenoxicam.
- 35 17.- La composición según la reivindicación 12, en la que el inhibidor de COX-2 está seleccionado entre el grupo que consiste en nimesulida, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, flurbiprofeno, nabumetona, etodolaco, iguratimod, flosulida, piroxicam, diclofenaco, lumiracoxib, monteleukast, pranlukast, heptinilsulfuro, SC-236, SC-58125, SC-57666, SC-558, DC-560, SC 41939, NS-398, DFU, L-745337, L-761066, L-761000, L-748780, DUP-697, PGV 20229, BF 389, CL 1004, PD 136005, PD 142893, PD 138387, PD 145065, D 1367, R 807, JTE-522, FK-3311, FK 867, FR 140423, FR 115068, GR 253035, RWJ 63556, RWJ 20485, ZK 38997, S 2474, RS 57067, RS 104897, RS 104894 y SB 209670.
- 40 18.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que por administración a un mamífero las partículas del agente activo se redispersan de tal modo que las partículas tienen un tamaño medio de partícula, eficaz, seleccionado entre el grupo que consiste en menor que 2 micrómetros aproximadamente, menor que 1900 nm aproximadamente, menor que 1800 nm aproximadamente, menor que 1700 nm aproximadamente, menor que 1600 nm aproximadamente, menor que 1500 nm aproximadamente, menor que 1400 nm aproximadamente, menor que 1300 nm aproximadamente, menor que 1200 nm aproximadamente, menor que 1100 nm aproximadamente, menor que 1000 nm aproximadamente, menor que 900 nm aproximadamente, menor que 800 nm aproximadamente, menor que 700 nm aproximadamente, menor que 600 nm aproximadamente, menor que 500 nm aproximadamente, menor que 400 nm aproximadamente, menor que 300 nm aproximadamente, menor que 250 nm aproximadamente, menor que 200 nm aproximadamente, menor que 150 nm aproximadamente, menor que 100 nm aproximadamente, menor que 75 nm aproximadamente, y menor que 50 nm aproximadamente.
- 45 19.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición se redispersa en un medio biorrelevante tal que las partículas del agente activo tienen un tamaño medio de partícula, eficaz, seleccionado entre el grupo que consiste en menor que 2 micrómetros aproximadamente, menor que 1900 nm aproximadamente, menor que 1800 nm aproximadamente, menor que 1700 nm aproximadamente, menor que 1600 nm aproximadamente, menor que 1500 nm aproximadamente, menor que 1400 nm aproximadamente, menor que
- 50 55

- 1300 nm aproximadamente, menor que 1200 nm aproximadamente, menor que 1100 nm aproximadamente, menor que 1000 nm aproximadamente, menor que 900 nm aproximadamente, menor que 800 nm aproximadamente, menor que 700 nm aproximadamente, menor que 600 nm aproximadamente, menor que 500 nm aproximadamente, menor que 400 nm aproximadamente, menor que 300 nm aproximadamente, menor que 250 nm aproximadamente, menor que 200 nm aproximadamente, menor que 150 nm aproximadamente, menor que 100 nm aproximadamente, menor que 75 nm aproximadamente, y menor que 50 nm aproximadamente.
- 20.- La composición según la reivindicación 19, en la que el medio biorrelevante está seleccionado entre el grupo que consiste en agua, soluciones acuosas electrolíticas, soluciones acuosas de una sal, soluciones acuosas de un ácido, soluciones acuosas de una base, y sus combinaciones.
- 21.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que:
- (a) el T_{\max} del agente activo, analizado en el plasma de un mamífero después de la administración, es menor que el T_{\max} de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis; o
 - (b) la C_{\max} del agente activo, analizada en el plasma de un mamífero después de la administración, es mayor que la C_{\max} de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis; o
 - (c) la AUC del agente activo, analizada en el plasma de un mamífero después de la administración, es mayor que la AUC de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis
- 22.- La composición según la reivindicación 21, en la que el T_{\max} esta seleccionado entre el grupo que consiste en no mayor que aproximadamente 90%, no mayor que aproximadamente 80%, no mayor que aproximadamente 70%, no mayor que aproximadamente 60%, no mayor que aproximadamente 50%, no mayor que aproximadamente 30%, no mayor que aproximadamente 25%, no mayor que aproximadamente 20%, no mayor que aproximadamente 15%, no mayor que aproximadamente 10%, y no mayor que aproximadamente 5%, del T_{\max} exhibido por una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis.
- 23.- La composición según la reivindicación 21, en la que la C_{\max} está seleccionada entre el grupo que consiste en al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 300%, al menos aproximadamente 400%, al menos aproximadamente 500%, al menos aproximadamente 600%, al menos aproximadamente 700%, al menos aproximadamente 800%, al menos aproximadamente 900%, al menos aproximadamente 1000%, al menos aproximadamente 1100%, al menos aproximadamente 1200%, al menos aproximadamente 1300%, al menos aproximadamente 1400%, al menos aproximadamente 1500%, al menos aproximadamente 1600%, al menos aproximadamente 1700%, al menos aproximadamente 1800%, o al menos aproximadamente 1900%, mayor que la C_{\max} exhibida por una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada a la misma dosis.
- 24.- La composición según la reivindicación 21, en la que la AUC esta seleccionada entre el grupo que consiste en al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 125%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 175%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 225%, al menos aproximadamente 250%, al menos aproximadamente 275%, al menos aproximadamente 300%, al menos aproximadamente 350%, al menos aproximadamente 400%, al menos aproximadamente 450%, al menos aproximadamente 500%, al menos aproximadamente 550%, al menos aproximadamente 600%, al menos aproximadamente 650%, al menos aproximadamente 700%, al menos aproximadamente 750%, al menos aproximadamente 800%, al menos aproximadamente 850%, al menos aproximadamente 900%, al menos aproximadamente 950%, al menos aproximadamente 1000%, al menos aproximadamente 1050%, al menos aproximadamente 1100%, al menos aproximadamente 1150% o al menos aproximadamente 1200%, mayor que la AUC exhibida por la composición no nanoparticulada del mismo agente activo, administrada en la misma dosis.
- 25.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que no produce niveles de absorción significativamente diferentes cuando se administra en condiciones de alimento ingerido en comparación con condiciones de ayuno.
- 26.- La composición según la reivindicación 25, en la que la diferencia de absorción de la composición de agente activo de la invención, cuando se administra en estado con alimento ingerido frente al estado de ayuno, esta seleccionada entre el grupo que consiste en menor que aproximadamente 100%, menor que aproximadamente 90%, menor que aproximadamente 80%, menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 25%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 5%, y menor que aproximadamente 3%.

27.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en la que la administración de la composición a un ser humano en estado de ayuno es bioequivalente a la administración de la composición a un sujeto en estado de alimento ingerido.

28.- La composición según la reivindicación 27, en la que la "bioequivalencia" está establecida por:

- 5 (a) un Intervalo de Confianza del 90% entre 0,80 y 1,25 para la C_{max} y la AUC, ambas; o
- (b) un Intervalo de Confianza del 90% entre 0,80 y 1,25 para la AUC y un Intervalo de Confianza del 90% entre 0,70 a 1,43 para la C_{max} .

10 29.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, formulada en una forma farmacéutica líquida y que tiene una viscosidad en un grado de cizalladura de 0,1 (1/s), medida a 20°C, seleccionada entre el grupo que consiste en menor que aproximadamente 2000 mPa·s, desde aproximadamente 2000 mPa·s, hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1900 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1800 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1700 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1600 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1500 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1400 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1300 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1200 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1100 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 1000 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 900 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 800 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 700 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 600 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 500 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 400 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 300 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 200 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 175 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 150 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 125 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 100 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 75 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 50 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 25 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, desde aproximadamente 15 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s, y desde aproximadamente 5 mPa·s hasta aproximadamente 1 mPa·s.

30 30.- La composición según la reivindicación 29, en la que la viscosidad de la forma farmacéutica está:

- 35 (a) seleccionada entre el grupo que consiste en menor que aproximadamente 1/200, menor que aproximadamente 1/100, menor que aproximadamente 1/50, menor que aproximadamente 1/25 y menor que aproximadamente 1/10, de la viscosidad de una forma farmacéutica líquida de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, en aproximadamente la misma concentración por ml de agente activo; o
- (b) seleccionada entre el grupo que consiste en menor que aproximadamente 5%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 25%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 35%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 45%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 55%, menor que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 65%, menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 75%, menor que aproximadamente 80%, menor que aproximadamente 85% y menor que aproximadamente 90%, de la viscosidad de una forma farmacéutica líquida de una composición no nanoparticulada del mismo agente activo, en aproximadamente la misma concentración por ml de agente activo.

45 31.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que comprende, además, uno o más excipientes, vehículos o una de sus combinaciones, farmacéuticamente aceptables.

32.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, para usar en terapia.

50 33.- Un método de preparación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, que comprende poner en contacto partículas de al menos un agente activo, con hidrobromuro de poli(Lisina, Triptófano) 4:1 durante un período de tiempo y en condiciones suficientes para proporcionar una composición del agente activo que tiene un tamaño medio de partícula, eficaz, menor que 2000 nm, aproximadamente.

Figura 1

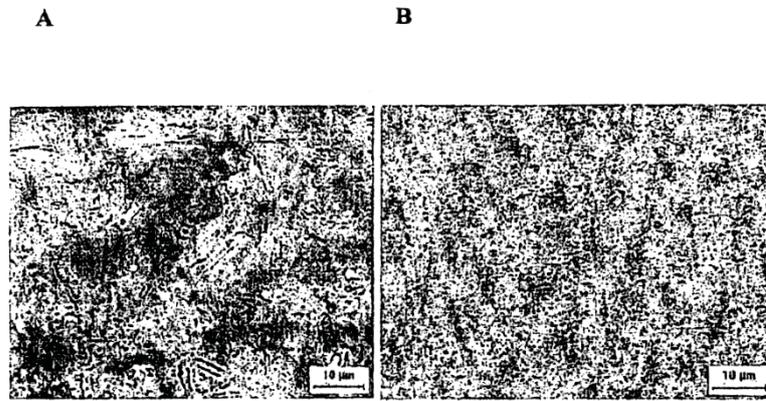


Figura 2

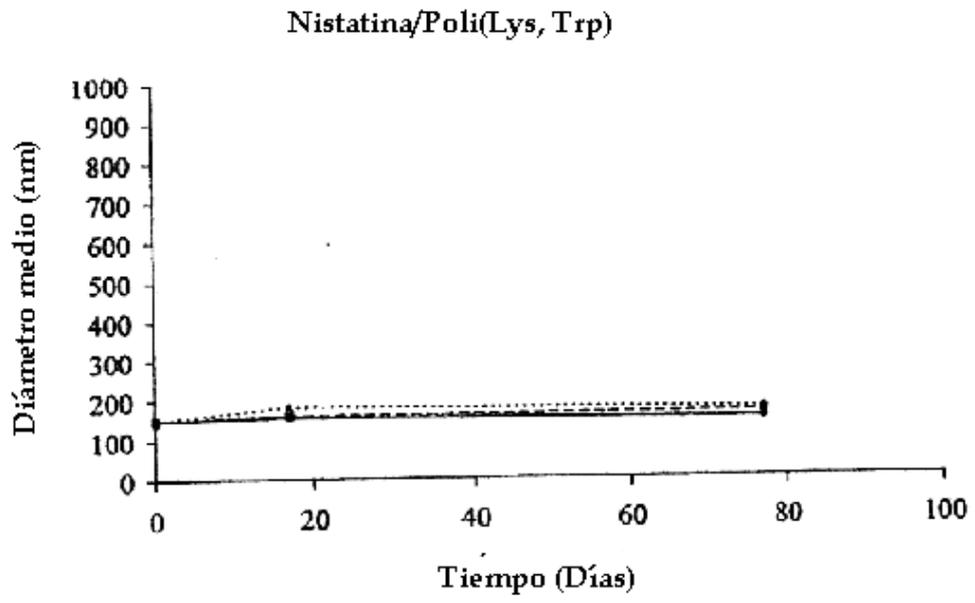


Figura 3

