

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 746**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/216** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01928684 .8**  
96 Fecha de presentación: **20.04.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1320362**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2003**

54 Título: **MICROPARTÍCULAS DE FIBRATO ESTABILIZADAS.**

30 Prioridad:  
**20.09.2000 US 234186 P**  
**20.10.2000 US 241761 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.01.2012**

73 Titular/es:  
**JAGOTEC AG**  
**EPTINGERSTRASSE 51**  
**4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:  
**GUIVARC'H, Pol-Henri;**  
**PACE, Gary y**  
**SNOW, Robert, A.**

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

**ES 2 372 746 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

## Micropartículas de fibrato estabilizadas

5 La presente invención se refiere a la utilización de una composición que comprende micropartículas de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica activa en superficie para reducir la varianza de la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero en un estado de ayuno, frente a un mamífero en un estado alimentado, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dislipemia o la dislipoproteinemia mediante la administración oral de dicho medicamento en el mamífero, de manera que la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero en ayuno se incrementa en menos de 25% en comparación con la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero alimentado y/o de manera que se incrementa la biodisponibilidad del fenofibrato en un factor de 1,14 en un mamífero en ayuno frente a un mamífero alimentado.

15 Se ha conocido desde hace mucho tiempo que la biodisponibilidad de muchos fármacos hidrofóbicos puede mejorarse en el caso de que los fármacos se administren con alimentos, es decir, la incorporación del fármaco en la sangre o en otra parte del cuerpo muestra un efecto de los alimentos. Con frecuencia, el paciente recibe instrucciones de ingerir el fármaco durante comidas o con alimentos. Se han propuesto diversas explicaciones del efecto de los alimentos, incluyendo el vaciado gástrico retrasado, que permite que se disuelva más fármaco antes de alcanzar el intestino delgado, produciendo de esta manera tiempos de residencia más prolongados en sitios de absorción específicos en el intestino delgado; la interacción y solubilización directas del fármaco por los alimentos, especialmente por parte de componentes hidrofóbicos de los alimentos, tales como grasas y lípidos; incrementos relacionados con los alimentos del flujo sanguíneo hepático, que provoca una reducción del metabolismo de primer pase y un incremento de las secreciones gastrointestinales que puede mejorar la solubilidad del fármaco.

25 Las formas o cantidades de dosificación de las composiciones que contienen una fibra, tal como fenofibra, se han comercializado y prescrito para el tratamiento de la dislipemia y de la dislipoproteinemia. La dislipemia y la dislipoproteinemia se define en la presente memoria que incluyen el grupo seleccionado de entre hipercolesterolemia, niveles anormales y elevados de colesterol, niveles anormales y elevados de colesterol-LDL, niveles anormales y elevados de colesterol total, niveles anormales y elevados de colesterol plasmático, niveles anormales y elevados de triglicéridos, hipertrigliceridemia, niveles anormales de lipoproteínas, niveles anormales y elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDLs), niveles anormales y elevados de lipoproteínas de muy baja densidad, niveles anormales y elevados de lipoproteínas de densidad muy baja-intermedia, niveles anormales de lipoproteínas de alta densidad, hiperlipidemia, hiperquilomicronemia, niveles anormales de quilomicrones, trastornos relacionados y combinaciones de los mismos, tales como los descritos en The JLIB Lipid Handbook for Clinical Practice, Blood Lipids and Coronary Heart Disease, segunda edición, A.M. Gotto *et al.*, International lipid Information Bureau, New York, NY, 2000.

40 La elevación en suero del colesterol o los triglicéridos, o ambos, es característica de las hiperlipemias. La diferenciación de anomalías específicas habitualmente requiere la identificación de fracciones lipoproteicas específicas en el suero de un paciente. Las lipoproteínas transportan lípidos séricos y pueden identificarse a partir de su densidad y movilidad electroforética. Los quilomicrones son de las lipoproteínas más grandes y menos densas. Entre otros, con el fin de incrementar la densidad y reducir el tamaño, se incluyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL o pre-beta), las lipoproteínas de densidad baja-intermedia (IDL o beta ancha), las lipoproteínas de baja densidad (LDL o beta) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL o alfa). Los triglicéridos son transportados principalmente por quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. El colesterol es transportado principalmente por lipoproteínas de baja densidad. Entre los tipos de hiperlipidemia se incluyen los tipos I, IIa, IIb, III, IV y V. Estos tipos pueden caracterizarse según los niveles respecto a la normalidad para los lípidos (colesterol y triglicéridos) y las lipoproteínas indicadas anteriormente. Los tipos de hiperlipemia se indican en la Tabla 1, posteriormente, en la que "N" se refiere a los niveles normales de la sustancia en la columna izquierda, "+" se refiere a niveles ligeramente elevados, "+ +" se refiere a niveles elevados, "-" se refiere a niveles ligeramente reducidos, y "-" se refiere a niveles reducidos, todos respecto a la normalidad. Los datos en la tabla se derivan de Drug Facts and Comparisons, 52a edición, 1998, página 1.066. El tratamiento de un paciente que presenta uno o más de los síntomas listados en la Tabla 1 mediante el método de tratamiento y la composición de las formas de dosificación indicadas en la presente memoria conduce a una reducción de los niveles elevados de lípidos y lipoproteínas en el paciente.

Tipo de hiperlipemia	I	II a	II b	III	IV	V
Lípidos						
Colesterol	N+	++	++	N++	N+	N++
Triglicéridos	++	N	++	N++	++	++
Lipoproteínas						
Quilomicrones	++	N	N	N	N	++

VLDL (pre-beta)	N+	N-	++	N+	++	++
LDL (beta ancha)				++		
LDL (beta)		++	++	++	N-	
Lipoproteínas						
HDL (alfa)		N	N	N	N-	

Entre los fibratos utilizadas como agentes reguladores de los lípidos en el tratamiento de los trastornos de los lípidos se incluyen fenofibrato (nombre comercial TRICOR), bezafibrato (nombre comercial BEZALIP), clofibrato (nombre comercial ATROMID-S), gemfibrozil (nombre comercial LOPID) y ciprofibrato. Los fibratos preferentes son insolubles en agua o son compuestos de pobre solubilidad en agua, y preferentemente son sólidos, sea amorfos o cristalinos.

Los fibratos pueden actuar como profármacos y ser metabolizados *in vivo*, proporcionando especies que son especies activas en el tratamiento de la hiperlipemia. El metabolito principal del fenofibrato presente en el plasma es el ácido fenofibrato, una especie activa de fibrato que presenta una vida media de eliminación de aproximadamente veinte horas. El ácido fenofibrato reduce los triglicéridos plasmáticos potencialmente inhibiendo la síntesis de los triglicéridos, lo que conduce a una reducción de la VLDL liberada a la circulación. El ácido fenofibrato también estimula el catabolismo de lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL). La medición de la cantidad detectada de ácido fenofibrato en la sangre de un paciente puede reflejar la eficacia de la incorporación del fenofibrato.

El fenofibrato también reduce los niveles séricos de ácido úrico en individuos hiperuricémicos y normales mediante el incremento de la excreción urinaria de ácido úrico. Las composiciones indicadas en la presente memoria también resultan útiles en la reducción del nivel de ácido úrico.

El fenofibrato o el 1-metiletil-éster de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propanoico es un ejemplo de un compuesto pobremente soluble en agua. Es una benzofenona que contiene un grupo para-clorofenilo y un grupo para-isopropiloxi-carbonilisopropoxifenilo, siendo ambos grupos sustancialmente hidrofóbicos. El fenofibrato muestra un punto de fusión que se informa que se encuentra comprendido en el intervalo de 79°C a 82°C (Physician's Desk Reference, edición 1999, página 477), que es superior al de la benzofenona simétricamente no sustituida, con un intervalo publicado del punto de fusión de 48°C a 51°C, aunque inferior a la 4,4'-diclorobenzofenona simétricamente sustituida, con un intervalo publicado de 144°C a 146°C (catálogo de Aldrich Chemical Co., 1999).

El fenofibrato actúa como un potente agente modulador de los lípidos, ofreciendo ventajas clínicas únicas y significativas respecto a los productos existentes en la clase fibrato de fármacos. El fenofibrato produce reducciones sustanciales de los niveles plasmáticos de triglicéridos en los pacientes hipertrigliceridémicos y del colesterol y colesterol-LDL plasmáticos en pacientes hipercolesterolémicos y dislipémicos mixtos.

El fenofibrato es un profármaco que es absorbido y después hidrolizado por esterases tisulares y plasmáticas en ácido fenofibrato, su metabolito o especie activa. El ácido fenofibrato, responsable de la actividad farmacológica, presenta una vida media plasmática de aproximadamente 20 horas. El fenofibrato es un fármaco pobremente soluble en agua y es prácticamente insoluble en agua. Normalmente resulta absorbido a niveles bajos y variables, y en la actualidad se prescribe para su ingestión con alimentos.

Se han realizado varias mejoras de las formas de dosificación del fenofibrato, en un esfuerzo por incrementar la biodisponibilidad del fármaco y, por lo tanto, su eficacia. Sin embargo, todavía existe una necesidad de una formulación de dosis que pueda reducir sustancialmente o superar el diferencia entre la biodisponibilidad del fármaco en pacientes sometidos a ayuno frente a la biodisponibilidad del fármaco en pacientes alimentados.

La primera vez que se comercializó el fenofibrato se encontraba en una forma de dosificación farmacéutica (Lipidil®) consistente de una cápsula de gelatina dura que contenía fenofibrato, lactosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio. Tras la administración oral, durante una comida, aproximadamente 60% de la dosis de dicha forma convencional resulta efectivamente absorbida y se encuentra presente en la sangre en forma de ácido fenofibrato (Weil *et al.*, The metabolism and disposition of 14C-fenofibrate in human volunteers, Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem. 18:115-120, 1990).

Históricamente, con el fin de mejorar la absorción intestinal, se introdujo otra forma de dosificación farmacéutica (Lipidil Micro®). La solicitud de patente europea nº 330.532 y la patente US nº 4.895.726 dan a conocer una composición de fenofibrato en la que los polvos de fenofibrato se comicronizan con un agente humectante sólido. Se describe el laurilsulfato sódico como el agente humectante de elección. Los polvos comicronizados obtenidos de esta manera se mezclan con excipientes de relleno de cápsula, tales como lactosa, almidón, polivinilpirrolidona (PVP) reticulada y estearato de magnesio. Un estudio que compara dicha formulación (Lipidil Micro®) con la forma convencional (Lipidil®) ha demostrado un incremento estadísticamente significativo de biodisponibilidad con la primera. Una formulación de fenofibrato que se refiere a dicha patente actualmente se encuentra disponible en los Estados Unidos bajo el nombre TRICOR MICRONIZED®.

La solicitud de patente europea nº 724.877 describe polvos de fenofibrato comicronizados con un agente humectante en asociación con un componente de vitamina E (tocoferol y/o su éster de ácido orgánico) para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con la oxidación de las lipoproteínas.

5 La patente US nº 4.800.079 describe una composición medicinal en forma de gránulos con liberación controlada de fenofibrato. Cada gránulo incluye un núcleo inerte, una capa basada en fenofibrato y una capa protectora. El fenofibrato se encuentra presente en la forma de micropartículas cristalinas de dimensiones no superiores a 30 µm.

10 La patente US nº 4.961.890 describe un procedimiento para preparar una formulación de liberación controlada que contiene fenofibrato en una capa intermedia en forma de micropartículas cristalinas (de diámetro inferior a 30 µm) dentro de una matriz inerte multicapa.

15 La solicitud de patente europea nº 757.911 describe una forma de dosificación farmacéutica de fenofibrato en la que el fenofibrato se encuentra en solución en monoetil-éter de dietilenglicol (EMDG) que es un surfactante no iónico.

20 La solicitud de patente europea nº EP0793958A2 da a conocer un procedimiento para producir una forma de dosificación sólida de fenofibrato que utiliza el fenofibrato, un agente activo en superficie y polivinilpirrolidona en la que las partículas de fenofibrato se mezclan con una solución de polivinilpirrolidona. La mezcla obtenida de esta manera se granula con una solución acuosa de uno o más agentes activos en superficie, y se seca el granulado producido de esta manera.

25 La solicitud de patente europea nº 904.781 describe un procedimiento para preparar gránulos de una dispersión sólida de un desintegrante en fenofibrato fundido mediante la mezcla uniforme de un agente dispersante sólido en fenofibrato fundido, el enfriamiento y la solidificación de la mezcla a granel en una bandeja, y después moliendo el sólido a través de un tamiz con el fin de producir gránulos. Entre los desintegrantes se incluyen polímeros tales como almidón, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y crospovidona. Dichos desintegrantes se hinchan y disuelven lentamente en medios acuosos. Además, al entrecruzarse, tal como en el caso de la crospovidona, un desintegrante polimérico no se disuelve uniformemente en fármaco fundido sino que, como máximo, forma microdominios en fenofibrato fundido. Además, los materiales poliméricos pueden mostrar fenómenos de separación de fases al distribuirse en una sustancia con la que no existe compatibilidad completa. Lo anterior fue demostrado, en parte, por Sheu, M.T. *et al.*, "Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems", *Int. J. Pharm.* 103(2):137-46, 1994, utilizando mediciones de calorimetría de escaneo diferencial que demostraron que el fenofibrato era incompatible con la poli(vinilpirrolidona). De esta manera, la preparación de una mezcla a granel en el fundido seguido de la solidificación y trituración pueden conducir a distribuciones no uniformes y composiciones granuladas. Esto puede afectar negativamente a la biodisponibilidad del componente activo.

40 La patente US nº 5.700.471 da a conocer un procedimiento para la micronización de compuestos que presentan una baja solubilidad en agua mediante la exposición breve de dichos compuestos a una temperatura superior a sus puntos de fusión respectivos, dispersándolos con turbulencia en una fase acuosa u orgánica, y posteriormente enfriando la fase para formar una dispersión de partículas finas. Sin embargo, se especifica (columna 2, líneas 1 a 9) que determinadas sustancias y específicamente el fenofibrato no pueden procesarse por completo sin solventes orgánicos debido a que sus dispersiones acuosas se aglomeran y no pueden dosificarse. De esta manera, en el Ejemplo 2 de la patente US nº 5.700.471, el fenofibrato no se dispersa directamente en agua sino que en primer lugar se disuelve en un exceso de cuatro veces de un solvente orgánico miscible en agua (isopropanol) que debe eliminarse en una etapa posterior. Los solventes orgánicos pueden presentar riesgos de inflamabilidad, peligros de exposición a los operadores del procedimiento, potenciales problemas medioambientales y costes añadidos relacionados con su almacenamiento, extracción final de una formulación, y eliminación. De esta manera, resulta deseable superar la utilización de solventes orgánicos siempre que resulte posible.

50 La patente US nº 4.880.634 describe un método de producción de un sistema de excipientes que contiene una sustancia farmacológicamente activa para la administración peroral que comprende nano-pellets de lípidos en una suspensión coloidal acuosa. El método comprende formar un fundido de una mezcla de por lo menos un surfactante, una sustancia farmacológicamente activa y por lo menos un lípido, dispersar la mezcla fundida en una solución acuosa a una temperatura superior al punto de fusión del lípido, con el fin de formar nano-pellets de lípidos, y enfriar la suspensión por debajo del punto de fusión del lípido. Durante el procedimiento, se disuelve una sustancia farmacológicamente efectiva en el lípido o mezcla de lípidos durante la preparación de los nano-pellets de lípidos. Pueden utilizarse fosfolípidos animales y vegetales, tales como lecitina y las formas hidrogenadas de la misma, durante el procedimiento, aunque se enseña la utilización del cloroformo en los Ejemplos, citando el fosfolipón 100H. La sustancia farmacológicamente activa puede añadirse al lípido fundido en forma fundida o disuelto o dispersado en el lípido fundido.

65 La patente US nº 4.895.726 da a conocer una forma de dosificación de cápsula de gelatina de fenofibrato que contiene una mezcla comicronizada de partículas de fenofibrato y un surfactante sólido. La forma de dosificación muestra una tasa de disolución y biodisponibilidad mejoradas del fenofibrato respecto a las del fenofibrato micronizado por sí solo o respecto a las del fenofibrato micronizado mezclado posteriormente con surfactante sólido. Sin embargo, el surfactante debe ser un sólido, de manera que pueda micronizarse, y el surfactante micronizado en

forma de partículas no sea uniformemente contiguo a la superficie de las partículas de fenofibrato o se encuentre recubierto sobre la misma.

5 La patente US nº 6.180.138 da a conocer un procedimiento para la preparación de formulaciones sólidas de un agente regulador de los lípidos que incluye fenofibrato que presenta características mejoradas de disolución y absorción, en el que una mezcla micronizada del agente regulador de los lípidos, y opcionalmente uno o más excipientes, se suspende en una solución de surfactante, se seca mediante secado por pulverización, opcionalmente se granula, y opcionalmente se convierte en una cápsula acabada o forma de dosificación tableta.

10 La patente WO nº 97/13503 da a conocer un método de síntesis de compuestos de nanopartículas mediante la combinación de un agente y una matriz para formar una mezcla compuesta en un solvente orgánico o solvente/agua, y después el secado mediante pulverización para eliminar el solvente.

15 La patente WO nº 00/40220 da a conocer un método para preparar micropartículas mediante la disolución de un fármaco insoluble en agua en un solvente orgánico y un polímero soluble en agua en un solvente orgánico, la mezcla de las dos soluciones y el secado mediante pulverización para obtener micropartículas. Para incrementar la biodisponibilidad del fármaco, las partículas se mezclan con un aceite.

20 La patente US nº 5.545.628 da a conocer una composición farmacéutica fundida y enfriada en una cápsula de gelatina dura para el tratamiento de la hiperlipemia y/o la hipercolesterolemia. La composición contiene fenofibrato, uno o más glicéridos poliglicolizados, y opcionalmente otros polímeros de polialquilenglicol que se añaden para ajustar el valor de HLB, el punto de fusión y la estabilidad. La composición proporciona una biodisponibilidad incrementada del fenofibrato con respecto a las formas anteriormente comercializadas de fenofibrato (es decir, Lypanyl200 RTM no comicronizado y Lypanyl 200 M.RTM. comicronizado). Las formulaciones comercialmente  
25 disponibles de fenofibrato, tales como TRICOR Micronized, muestran un efecto de los alimentos, por ejemplo la cantidad de fenofibrato incorporada y metabolizada en la especie de fibrato activa, el ácido fenofibrico, depende de la cantidad y tipo de alimento ingerido poco tiempo antes o después (dentro de aproximadamente la hora o dos horas posteriores o anteriores) de la ingestión de la forma de dosificación oral de fenofibrato (por ejemplo la cápsula o tableta).

30 Ben-Armor solubilizó fenofibrato en dimetil-isosórbido no acuoso con un agente humectante miscible con el fin de mejorar su biodisponibilidad. Se añadió óxido de silicio coloidal para incrementar la viscosidad, y el líquido obtenido de esta manera se introdujo en cápsulas de gelatina dura y se selló. Los estudios *in vivo* con esta formulación no indicaron ninguna diferencia estadísticamente significativa de biodisponibilidad entre la formulación líquida y una  
35 forma convencional al administrar el producto con alimentos.

Las patentes US nº 5.645.856 y nº 6.096.338 dan a conocer una composición y un método para mejorar la biodisponibilidad *in vivo* de un fármaco hidrofóbico a partir de una composición farmacéutica que comprende el fármaco dispersado o disuelto en un aceite digerible que contiene un surfactante hidrofílico que inhibe  
40 sustancialmente la lipólisis *in vivo* del aceite digerible, en el que se añade a la composición un surfactante lipofílico capaz de reducir el efecto inhibitor del surfactante hidrofílico. También dan a conocer un sistema portador para un fármaco hidrofóbico que comprende un aceite digerible y un surfactante farmacéuticamente aceptable para dispersar el aceite *in vivo* tras la administración del sistema portador, comprendiendo el surfactante un componente surfactante hidrofílico que inhibe sustancialmente la lipólisis *in vivo* del aceite digerible, y un componente surfactante lipofílico capaz de reducir el efecto inhibitor del componente surfactante hidrofílico.

45 Las patentes US nº 5.776.495 y nº 6.027.747 dan a conocer una dispersión sólida con biodisponibilidad incrementada de un agente activo en superficie y por lo menos un agente terapéutico en un portador hidrofílico que presenta una solubilidad mejorada en un medio acuoso. La dispersión se prepara mediante la disolución del agente terapéutico en un solvente orgánico volátil que contiene un polímero muy hidrofílico y evaporando sin calor o vacío fuertes el solvente a sequedad para formar un coprecipitado de agente terapéutico y polímero hidrofílico.

50 La patente US nº 5.827.536 da a conocer formulaciones solubles de dosificación farmacéutica de fenofibrato que muestran una biodisponibilidad mejorada tras la administración oral. Sin embargo, las formulaciones contienen fenofibrato en forma de una solución en un agente solubilizador que consiste de monoetil-éter de dietilenglicol.

55 La patente US nº 6.042.847 da a conocer una forma farmacéutica en tres fases que muestra una liberación constante y controlada de un ingrediente activo amorfo estabilizado con polímeros, para una única aplicación peroral diaria. La primera fase consiste de un núcleo que contiene un ingrediente activo amorfo, polivinilpirrolidona y un éter de celulosa como portadores, y como inhibidores de su cristalización, y un surfactante que mejora la solubilidad del ingrediente activo y estimula la absorción del ingrediente activo amorfo en el tracto gastrointestinal. La segunda fase contiene un éter de celulosa y una mezcla de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos como agentes de liberación sostenida. La tercera fase es un recubrimiento de película polimérica pobremente soluble o gastrorresistente.

65 La patente US nº 6.068.854 da a conocer una tableta de liberación constante que consiste de una matriz de gelatina en la que se dispersa, en forma de una emulsión, dispersión o coloide, una sustancia farmacéutica lipofílica y/o

pobremente soluble en agua, con un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros.

La patente WO nº 2000/037057 da a conocer una formulación de solución que comprende un agente regulador de lípidos disuelto en por lo menos un éster de propilenglicol de ácidos grasos como el medio solvente primario para el agente, opcionalmente con uno o más emulsionantes, incluyendo fosfolípidos.

La patente WO nº 2000/016749 da a conocer una formulación que comprende una solución de un agente regulador de lípidos disuelto en por lo menos un éster de propilenglicol de ácidos grasos como el medio solvente primario para el agente. Pueden añadirse uno o más emulsionantes a la formulación.

La patente WO nº 98/31361 da a conocer una composición farmacéutica de fenofibrato con elevada disponibilidad biológica y un método para la preparación de la misma. La invención se refiere a una composición de fenofibrato de liberación instantánea que comprende un soporte inerte soluble en agua recubierto con por lo menos una película que contiene un principio activo fenofibrato en forma micronizada con un tamaño inferior a 20 micrómetros, un polímero hidrofílico y opcionalmente un surfactante, y opcionalmente una o varias fases o películas externas.

La patente US nº 5.880.148 da a conocer una combinación de fenofibrato y una sustancia vitamina E en la que el fenofibrato se microniza con un surfactante sólido.

La patente US nº 6.074.670 da a conocer una composición de fenofibrato de liberación inmediata que comprende un portador hidrosoluble inerte recubierto con una capa que contiene fenofibrato en una forma micronizada que presenta un tamaño inferior a 20 micrómetros, un polímero hidrofílico y, opcionalmente, un surfactante. En un ejemplo citado, una suspensión de fenofibrato micronizado y laurilsulfato sódico se suspende en una solución de laurilsulfato sódico y polivinilpirrolidona, se pulveriza sobre partículas de lactosa de 100 a 400 micrómetros de tamaño suspendidas en un granulador de lecho fluidizado de aire, y el granulado se introduce en cápsulas o se transforma en tabletas mediante la mezcla con PVP entrecruzado, celulosa microcristalina, sílice coloidal y estearilfumarato sódico. La composición mostraba una biodisponibilidad incrementada del fenofibrato. Sin embargo, las tasas de disolución incrementadas de una formulación de fenofibrato no se traducen directa o linealmente en el incremento de la incorporación del fármaco, y muestran que un resultado experimental *in vitro* no puede predecir necesariamente los resultados de un experimento *in vivo*.

Se acepta generalmente que los fármacos insolubles en agua o pobremente solubles en agua pueden incrementar su biodisponibilidad en el caso de que se presenten en forma de partículas pequeñas. En muchos casos, es conocido que las partículas pequeñas deben estabilizarse frente al crecimiento del tamaño de partícula y la aglomeración, mediante la adición de uno o más agentes activos en superficie en algún punto en la preparación de las partículas, especialmente en un procedimiento de reducción del tamaño que utilice la entrada de energía mecánica, tal como la homogeneización, la microfluidificación, la molienda, tal como la molienda de medios; la precipitación, tal como a partir de un gas licuado; la molienda con bolas y similares. Debido a que son biocompatibles y son bien tolerados *in vivo*, los agentes activos en superficie preferentes o estabilizadores de partícula son fosfolípidos, y las partículas pequeñas de fenofibrato preferentes resultan estabilizadas por estabilizadores de partículas de fosfolípido a los que también se hace referencia en la presente memoria como sustancias o especies de fosfolípidos activas en superficie. Una sustancia fosfolipídica activa en superficie puede ser un único compuesto fosfolipídico o una mezcla de compuestos fosfolipídicos, un fosfolípido natural aislado por ejemplo a partir de plantas, tal como fuentes de soja o animales, tal como huevo de gallina, o un fosfolípido sintético. Los fosfolípidos que se aíslan de plantas o animales pueden purificarse hasta diferentes grados de fosfolípido, incluyendo grados comercializados para la utilización en alimentos y grados comercializados para la utilización en farmacéuticos. Por ejemplo, el lipóide E80 puede contener fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, esfingomiélna y cantidades traza de triglicéridos, colesterol, ácidos grasos libres, d,1-alfatocoferol y agua.

Las micropartículas de sustancias insolubles o pobremente solubles en agua son partículas pequeñas que presentan diámetros de entre nanómetros y micrómetros y se refieren a partículas sólidas de forma irregular, no esférica o esférica. En el caso de que las sustancias insolubles o pobremente solubles sean sustancias terapéutica y diagnósticamente útiles, las formulaciones que las contienen como micropartículas o partículas pequeñas proporcionan algunas ventajas específicas respecto a las partículas de fármaco no micronizadas no formuladas. Entre dichas ventajas se incluyen una biodisponibilidad oral mejorada de los fármacos que son pobremente absorbidos en el tracto GI, el desarrollo de formulaciones inyectables que se encuentran disponibles en la actualidad únicamente en forma de dosificación oral, formulaciones inyectables menos tóxicas que en la actualidad se preparan con solventes orgánicos, la liberación sostenida de fármacos inyectables intramusculares que en la actualidad se administran mediante la inyección diaria o la infusión constante, la preparación de formulaciones inhaladas y oftálmicas de fármacos que de otro modo no podrían formularse para la utilización nasal u ocular, así como otras ventajas.

La tecnología actual para administrar fármacos insolubles tal como se describe en las patentes US nº 5.091.188, nº 5.091.187 y nº 4.725.442 se centra en: (a) recubrir partículas pequeñas de fármaco con sustancias activas en superficie que son fosfolípidos naturales o sintéticos, o (b) disolver el fármaco en un portador lipofílico adecuado y

formar una emulsión estabilizada con sustancias activas en superficie que son fosfolípidos naturales o semisintéticos.

5 La patente US nº 5.145.684 da a conocer métodos para la preparación y dispersiones de partículas que consisten de sustancia farmacológica cristalina que presenta un modificador de superficie o una sustancia activa en superficie adsorbida para mantener un tamaño de partícula medio efectiva inferior a aproximadamente 400 nm. Sin embargo, el método requiere una etapa de molienda que puede resultar en la adición de impurezas a la formulación procedentes de la fracturación de los medios de molienda.

10 Las patentes US nº 5.470.583 y nº 5.336.507 dan a conocer métodos para la preparación de nanopartículas utilizando un fosfolípido con carga como modificador del punto de turbidez.

15 La patente US nº 5.302.401 da a conocer nanopartículas que presentan un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de las partículas y un crioprotector asociado a las mismas. El crioprotector se encuentra presente en una cantidad suficiente para permitir la liofilización de las nanopartículas.

20 La solicitud de patente internacional WO nº 99/39700 describe la preparación de nanopartículas submicrométricas a partir de un principio farmacológicamente activo y un material compuesto que consiste de por lo menos una sustancia lipídica y por lo menos una sustancia anfifílica utilizando la homogeneización a alta presión para formar una microemulsión del material compuesto a una temperatura superior a la temperatura de fusión de por lo menos uno de los materiales que forman el compuesto y en presencia de uno o más surfactantes acuosos a modo de sustancias activas en superficie y después el enfriamiento de la microemulsión para formar una dispersión de partículas sólidas.

25 La patente US nº 5.785.976 da a conocer un procedimiento de emulsión acuosa en caliente y de enfriamiento para la preparación de partículas lipídicas sólidas. En este procedimiento, se funde un agente lipídico sólido o bioactivo o una mezcla de lípidos sólidos o agentes bioactivos y se añaden estabilizadores, es decir, sustancias activas en superficie, al lípido o agente bioactivo y a la fase acuosa o a la fase acuosa únicamente. La fase acuosa se calienta hasta la temperatura del fundido antes de la mezcla y puede contener estabilizadores, agentes de isotonicidad, sustancias tamponadoras, crioprotectores y/o conservantes. Los compuestos lipídicos fundidos y los agentes bioactivos pueden emulsionarse en la fase acuosa mediante homogeneización a alta presión. La dispersión homogeneizada seguidamente se deja enfriar hasta que se forman las partículas sólidas mediante recristalización de los agentes dispersados. Los fármacos u otras sustancias bioactivas que deben incorporarse en las partículas pueden fundirse con los lípidos o pueden disolverse, solubilizarse o dispersarse en el fundido de lípidos antes de llevar a cabo una etapa de emulsión mediante homogeneización.

40 La patente US nº 5.922.355 da a conocer un método para preparar micropartículas de tamaño submicrométrico mediante métodos de reducción del tamaño de partícula en los que se reduce el tamaño de un material sólido durante un periodo de tiempo mientras se encuentra continuamente por debajo del punto de fusión del material, o mediante precipitación mientras se estabilizan las partículas con fosfolípidos a modo de sustancias activas en superficie en combinación con otros modificadores de superficie para controlar el crecimiento del tamaño de partícula y para incrementar la estabilidad de almacenamiento. La utilización de uno o más modificadores de superficie además de un fosfolípido proporciona valores de tamaño de partícula medio ponderados según volumen que son mucho menores de los que se pueden conseguir utilizando únicamente un fosfolípido sin utilización de una sustancia activa en superficie (surfactante) adicional con la misma entrada de energía, proporcionando además composiciones resistentes al crecimiento del tamaño de partícula durante el almacenamiento. El fosfolípido y el surfactante se encuentran ambos presentes en el momento de la reducción del tamaño de partícula.

50 La patente WO nº 00/30616 da a conocer una forma de dosificación seca sólida de dispersión rápida que comprende un compuesto insoluble en agua presente en forma de un sólido particulado nanométrico o micrométrico de superficie estabilizada por la presencia de por lo menos un fosfolípido, encontrándose dispersado el sólido particulado en toda una matriz volumétrica. Al introducir la forma de dosificación en un ambiente acuoso, la matriz volumétrica se disuelve de manera sustancialmente completa en menos de 2 minutos, liberando de esta manera el sólido particulado insoluble en agua en un estado no agregado y/o no aglomerado. La matriz está compuesta de una sustancia insoluble en agua o de un compuesto insoluble o pobremente soluble en agua terapéuticamente útil, un fosfolípido y opcionalmente también por lo menos un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfipático, conjuntamente con una matriz o agente volumétrico y, en caso necesario, un agente de liberación. El tamaño de partícula medio ponderado según el volumen de la partícula insoluble en agua es micrométrico o menor.

60 En un aspecto, aunque resulta ventajoso en muchos casos utilizar formulaciones farmacéuticas particuladas en las que los tamaños de partícula son estabilizados por combinaciones de fosfolípidos y modificadores de superficie según la patente US nº 5.922.355, en ocasiones resulta deseable producir formulaciones o preformulaciones farmacéuticas que resulten estabilizadas por fosfolípidos biocompatibles sin utilizar sustancias activas en superficie adicionales. Esto puede resultar deseable, por ejemplo, en el caso de que exista una necesidad posterior de modificar la composición de una formulación que contiene partículas en una etapa posterior a la formación de las partículas, tal como mediante la adición de uno o más ingredientes adicionales que sean compatibles con

modificadores de superficie adicionales que se ha demostrado que resultan beneficiosos en la patente US nº 5.922.355.

5 Por lo tanto, en un aspecto resulta deseable producir partículas de fármaco estabilizadas por uno o más fosfolípidos en ausencia de modificadores de superficie adicionales, pero que muestren una estabilidad incrementada frente al crecimiento de las partículas y que mantengan partículas de tamaño submicrométrico y micrométrico durante el almacenamiento posterior en suspensión o en una forma de dosificación sólida.

10 En otro aspecto, los métodos de reducción del tamaño de partícula, tales como los comentados en la patente US nº 5.922.355 en los que se reduce el tamaño de las partículas de un material en presencia de fosfolípido y de otra sustancia activa en superficie mientras se mantiene el material en la fase sólida, requieren un procesamiento durante un determinado periodo de tiempo para conseguir el tamaño de partícula deseado. El tiempo se relaciona directamente con el número de pases del volumen o recirculaciones realizadas para la homogeneización de un volumen de partículas en suspensión en un proceso de reducción de tamaño. Resulta deseable reducir adicionalmente el periodo de tiempo proporcionando un procedimiento mejorado que pueda reducir el número total de inversiones para conseguir un tamaño de partícula deseado.

20 Aunque dichas publicaciones proporcionan composiciones y métodos para incrementar la biodisponibilidad de los fibratos, tales como el fenofibrato de diversas formas de dosificación, ninguna resuelve suficientemente la necesidad de reducir sustancialmente o eliminar la diferencia entre la cantidad de fármaco ingerida en pacientes sometidos a ayuno frente a la incorporación incrementada del fármaco en pacientes alimentados o que han ingerido alimento simultáneamente a ingestión de la forma de dosificación de un fibrato o en un momento próximo a la misma.

25 D. Fleischer, Cheng Li, Yuji Zhou, Li-Heng Pao y Aziz Karim, en: "Drug, Meal and Formulation Interactions Influencing Drug Absorption After Oral Administration", Clin. Pharmacokinet. 36(3):233-264, marzo de 1999, revisan información sobre los efectos de interacción de fármaco oral/alimento en la absorción GI de fármaco.

30 GENEST J JR ET AL: "Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein levels and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state", JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY 35(1):164-172, 1 de enero de 2000 (2000-01-01), dan a conocer la utilización de composiciones que comprenden micropartículas de fenofibrato (Tricor o Lipidil) destinadas al tratamiento de la dislipemia y de la hipertrigliceridemia, y demuestran que el compuesto resulta efectivo en el estado alimentado y en ayuno.

35 De esta manera, es un objetivo de la presente memoria proporcionar a un mamífero tal como a un paciente humano una forma de dosificación farmacéutica oral de un fibrato para la utilización en el tratamiento de la dislipemia y de la dislipoproteinemia y trastornos relacionados, en la que dicha forma de dosificación reduce sustancialmente o elimina sustancialmente la diferencia de cantidad de fármaco o especie activa de fibrato ingerida por el paciente en estado de ayuno frente a la cantidad ingerida utilizando el mismo nivel de dosis en el mismo paciente en estado alimentado.

40

#### **BREVE DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN**

45 La presente invención se refiere a la utilización de una composición que comprende micropartículas de fenofibrato y a una sustancia fosfolípídica activa en superficie para reducir la varianza de la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero en estado de ayuno, frente a un mamífero en estado alimentado, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dislipemia o de la dislipoproteinemia mediante la administración oral de dicho medicamento en el mamífero, de manera que la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero en ayuno se incrementa en menos de 25% en comparación con la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero alimentado y/o de manera que se incrementa la biodisponibilidad del fenofibrato en un factor de 1,14 en un mamífero en ayuno frente a un mamífero alimentado.

50

55 La composición farmacéuticamente efectiva para la utilización en la invención comprende partículas pequeñas de fenofibrato estabilizadas por un agente estabilizador fosfolípido que, al secarse en presencia de un sacárido y opcionalmente también en presencia de un alcohol derivado de carbohidrato, puede formularse en forma de dosificación de cápsula, tableta, polvos o granulada, para la administración en un paciente que necesita de tratamiento de fenofibrato. La forma de dosificación proporciona niveles de dosis de especie activa de fenofibrato en la sangre de un paciente en estado de ayuno o alimentado, en la que la cantidad de fármaco o especie activa que recibe el paciente en el estado de ayuno difiere en menos de 25%, preferentemente en menos de 20%, más preferentemente en menos de 15%, todavía más preferentemente en menos de 10%, y todavía más preferentemente en menos de 5%, respecto a la cantidad de fármaco o especie activa que recibe el paciente en el estado alimentado.

60

65 En un estudio cónico con formas de dosificación de cápsula y realizando un seguimiento de la comparación farmacocinética de una dosis única de una formulación de fenofibrato estabilizado con fosfolípido para la utilización en la presente invención frente a un fenofibrato comicronizado (Lipanthyl 67M) en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno y de alimentación, se observaron ventajas claras. Por ejemplo, bajo condiciones de ayuno,



inesperadamente se encontró que la formulación para la utilización en la presente invención proporcionaba un incremento estadísticamente significativo de la biodisponibilidad relativa de aproximadamente 1,5 veces respecto a la de la formulación comicronizada, tal como pone de manifiesto una concentración máxima ( $C_{max}$ ) media 84% superior del fármaco y AUCs medias aproximadamente 50% superiores. Esta diferencia significativa entre las dos formulaciones desapareció bajo condiciones de alimentación.

Al comparar la biodisponibilidad de la formulación comicronizada bajo condiciones de alimentación frente al ayuno, la  $C_{max}$  se incrementó significativamente en 211% y las AUCs medias se incrementaron significativamente en más de 70%. Además, la vida media terminal media aparentemente se había acortado.

En contraste e inesperadamente, al comparar la biodisponibilidad de la formulación para la utilización en la presente invención bajo condiciones de alimentación frente a condiciones de ayuno, la  $C_{max}$  se incrementó significativamente en únicamente 61% y las AUCs medias se incrementaron en únicamente 13%. La biodisponibilidad relativa era aproximadamente 1,14 en la comparación de las condiciones de ayuno con las de alimentación utilizando la formulación para la utilización en la presente invención. No se observó ninguna variación significativa de vida media terminal media.

La formulación de partículas de fibrato estabilizadas con fosfolípidos para la utilización en la presente invención proporciona un perfil farmacocinético en el que el efecto de la ingestión de alimento sobre la incorporación del fármaco se redujo sustancialmente (incluso hasta el punto de eliminar el efecto de la ingestión de alimento) respecto al observado con la formulación comicronizada disponible comercialmente. En un aspecto preferente, la formulación de partículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido para la utilización en la presente invención proporciona un perfil farmacocinético en el que el efecto de la ingestión de alimento sobre la incorporación de fármaco se reduce sustancialmente respecto al observado con la formulación comicronizada disponible comercialmente.

Las partículas pequeñas o micropartículas de fibrato sólido para la utilización en la presente invención se preparan en presencia de un agente activo en superficie fosfolípido a modo de estabilizador de las partículas. Entre los métodos de preparación preferentes se incluyen los métodos de Haynes dados a conocer en las patentes US nº 5.091.187 y nº 5.091.188, y mediante procedimientos mejorados descritos en la presente memoria, así como los métodos en la patente US nº de serie 60/198.576 y la patente US nº de serie 60/203.366. Entre otros métodos de preparación útiles se incluyen los métodos de Parikh *et al.* dados a conocer en las patentes US nº 5.922.355, PCT nº US99/13755 y potencialmente otros métodos de molienda tales como la molienda con bolas, la molienda de medios y similares, por ejemplo tal como se da a conocer en las patentes US nº 4.727.077, nº 4.006.025 y nº 4.294.916 en el caso de que se apliquen dichos métodos utilizando un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos a modo de estabilizador de partículas.

Se preparan convenientemente partículas pequeñas o micropartículas de fenofibrato para la utilización en la presente invención mediante un procedimiento de introducción de energía, y especialmente mediante un procedimiento de microfluidificación, proporcionando las partículas pequeñas en forma de una suspensión acuosa. El procedimiento de microfluidificación es un procedimiento húmedo o acuoso de reducción de tamaño de una o dos etapas que se lleva a cabo en presencia de un agente activo en superficie licuado o vesicular (por ejemplo uno o más fosfolípidos farmacéuticamente aceptables, tales como un único fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos, tal como fosfolípido derivado de soja, fosfolípido de huevo, y especialmente lipóide E80, un fosfolípido purificado de huevo, fosfolípidos naturales, fosfolípidos sintéticos, fosfolípidos naturales purificados, fracciones de fosfolípidos naturales, fosfolípidos cargados aniónicos o catiónicos y mezclas de los mismos) y opcionalmente en presencia de aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como sacarosa, sorbitol, manitol y similares, otros agentes activos en superficie, y preferentemente en un tampón acuoso, tal como un tampón acuoso de fosfato sódico. En el caso de que la microfluidificación se lleve a cabo en dos estadios o etapas de procesamiento, en las que la primera etapa se realiza a una temperatura superior al punto de fusión del fármaco y la segunda etapa se realiza a una temperatura inferior al punto de fusión del fármaco, se hace referencia a dicho procedimiento como a un procedimiento de microfluidificación de fundido en caliente. A continuación, se elimina el agua de la suspensión, por ejemplo mediante liofilización (es decir, una etapa de secado por congelación), formando un liofilizado seco y polvos sustancialmente secos que comprenden las partículas sólidas de fenofibrato. También puede eliminarse el agua por otros medios, tales como el secado por pulverización.

Las partículas pequeñas de fenofibrato para la utilización en la presente invención estabilizadas con fosfolípido pueden prepararse en forma de suspensión mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento de una mezcla de un fármaco pobremente soluble en agua y una o más sustancias activas en superficie en un portador acuoso en ausencia de un solvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperaturas, en el punto de fusión o a una temperatura superior al mismo, del fármaco pobremente soluble en agua, para formar una suspensión caliente que contiene el fármaco, seguidamente (b) homogeneización de dicha suspensión caliente en un primer intervalo de presiones y dentro de dicho primer intervalo de temperaturas, para formar un homogenado caliente que contiene el fármaco, seguidamente (c) enfriamiento de dicho homogenado caliente hasta un segundo intervalo de temperaturas inferior a la temperatura de fusión del fármaco pobremente soluble en agua, formando un homogenado frío transitoriamente estable que contiene el fármaco, seguidamente (d) aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas a dicho homogenado frío dentro de un

segundo intervalo de temperaturas inferior al punto de fusión del fármaco y en un segundo intervalo de presiones, para formar una dispersión fría de partículas pequeñas estabilizadas que contiene el fármaco, y seguidamente (e) el secado opcional de la dispersión fría para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco pobremente soluble en agua.

5 En un procedimiento típico, una premezcla de fenofibrato, fosfolípido lipóide E80 (que se dispensa congelado aunque licuado o vesiculizado a temperaturas de procesamiento), sorbitol y sacarosa en tampón de fosfato acuoso 10 milimolar a pH 8, se microfluidiza a una temperatura superior a la de fusión del fenofibrato durante aproximadamente 3 a 10 pases de volumen, se enfría y después se microfluidiza en otro pase de volumen, formando una suspensión de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido en tampón acuoso de sorbitol/sacarosa/fosfato.

15 Resulta particularmente importante para la preparación de la composición para la utilización en la presente invención la utilización de dos etapas de homogeneización separadas por una etapa de enfriamiento. La primera etapa de homogeneización se lleva a cabo en una suspensión caliente que presenta el fármaco pobremente soluble en agua en una fase fundida en presencia de una o más sustancias activas en superficie, proporcionando un homogenado caliente que contiene el fármaco. El homogenado caliente habitualmente se encuentra en forma de una microemulsión que comprende partículas fundidas pequeñas o gotas de fármaco estabilizadas con una o más sustancias activas en superficie. El homogenado caliente que contiene el fármaco seguidamente se enfría, proporcionando un homogenado frío transitoriamente estable que contiene el fármaco. El homogenado frío transitoriamente estable comprende partículas pequeñas de fármaco en las que el fármaco se encuentra en una fase sólida que puede ser amorfa, cristalina, o una combinación de ambas. Las partículas pequeñas del homogenado frío se estabilizan con la sustancia o sustancias activas en superficie, aunque las partículas son transitoriamente estables con respecto al crecimiento del tamaño de partícula y finalmente la precipitación del fármaco sólido separándolo del portador acuoso.

20 La segunda etapa de homogeneización se lleva a cabo en el homogenado frío tras una etapa de enfriamiento para producir una dispersión fría de partículas pequeñas que contienen el fármaco y que presentan una mayor estabilidad frente al crecimiento de las partículas y la precipitación que el homogenado frío. La segunda etapa de homogeneización es un procedimiento de estabilización energética. Proporciona partículas pequeñas que son más estables que las partículas transitoriamente estables del homogenado frío preparado en la primera etapa de homogeneización y evita la formación de cristales relativamente grandes y/o aglomerados del fármaco pobremente soluble en agua. La segunda etapa de homogeneización facilita, de esta manera, la formación de partículas pequeñas estabilizadas del fármaco pobremente soluble en agua. También proporciona una rápida formación global de las partículas pequeñas deseadas que contienen el fármaco pobremente soluble en agua. Opcionalmente, las partículas pequeñas pueden aislarse mediante un procedimiento de secado, por ejemplo mediante liofilización o mediante secado por pulverización. De esta manera, el procedimiento puede proporcionar partículas pequeñas secas que contienen un fármaco pobremente soluble en agua. En ausencia de la segunda etapa de homogeneización, pueden precipitar cantidades muy grandes del fármaco pobremente soluble en agua separándolas del homogenado acuoso frío transitoriamente estable o pueden formar un sedimento mediante precipitación respecto del portador acuoso.

35 El término "seco" se refiere a que presenta un contenido de agua o de humedad superior a cero por ciento e inferior a 5% en peso, preferentemente inferior a 4% en peso, más preferentemente inferior a 3% en peso, y todavía más preferentemente inferior a 2% en peso, y todavía más preferentemente inferior a 1% en peso. En realizaciones preferentes, la cantidad de agua es de entre 0,1% y 3%, más preferentemente de entre 0,1% y 2%, y todavía más preferentemente de entre 0,1% y 1% en peso. El término "anhidro" se refiere a un contenido cero de agua.

45 Tal como se describe en la presente memoria, los presentes inventores han encontrado inesperadamente que partículas pequeñas que contienen el fármaco fenofibrato pobremente soluble en agua pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento una mezcla de fenofibrato y una o más sustancias activas en superficie en un portador acuoso en ausencia de un solvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperaturas superior al punto de fusión del fenofibrato, formando una suspensión caliente que contiene fenofibrato, seguidamente (b) homogeneización de dicha suspensión caliente en un primer intervalo de presiones y dentro de dicho intervalo de temperaturas para formar un homogenado caliente que contiene fenofibrato, seguidamente (c) enfriamiento de dicho homogenado caliente hasta un segundo intervalo de temperaturas inferior a la temperatura de fusión del fenofibrato para formar un homogenado frío transitoriamente estable que contiene fenofibrato, seguidamente (d) aplicación de un procedimiento de estabilización energética a dicho homogenado frío dentro de un segundo intervalo de temperaturas y en un segundo intervalo de presiones para formar una dispersión fría de partículas pequeñas estabilizadas que contienen fenofibrato, y seguidamente (e) secado opcional de la dispersión fría para formar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato. Resulta particularmente importante para dicho aspecto de la invención la utilización de dos etapas de homogeneización separadas por una etapa de enfriamiento y la utilización de un fosfolípido como sustancia activa en superficie. La primera etapa de homogeneización se lleva a cabo en una suspensión caliente en presencia de un fosfolípido a modo de sustancia activa en superficie, en ausencia de un solvente orgánico, y en el que se funde fenofibrato para proporcionar una microemulsión homogeneizada que contiene fenofibrato. La segunda etapa de homogeneización

se lleva a cabo con un homogenado frío transitoriamente estable en presencia del fosfolípido y en el que el fenofibrato es un sólido, proporcionando una dispersión homogeneizada de partículas pequeñas que contienen fenofibrato. En ausencia de la segunda etapa de homogeneización, se forman fácilmente cristales relativamente grandes de fenofibrato a partir del homogenado frío transitoriamente estable. En ausencia de una primera etapa de

5 homogeneización en caliente con el fármaco fundido, la homogeneización del fenofibrato sólido para proporcionar una suspensión de partículas pequeñas de fenofibrato requiere un tiempo prolongado o mucho más largo en el mismo aparato de homogeneización bajo sustancialmente las mismas condiciones de homogeneización de presión y temperatura respecto al tiempo utilizado en la segunda etapa de homogeneización descrita en la presente memoria.

10 En un aspecto preferente, el tamaño de partícula medio de la dispersión fría generalmente se incrementa durante la segunda etapa de homogeneización, no se reduce, y de esta manera generalmente no es una etapa de reducción de tamaño.

15 Es una ventaja de la presente invención que se proporciona una composición de la forma de dosificación farmacéutica de fenofibrato que reduce sustancialmente la diferencia entre la cantidad de fármaco incorporado en pacientes en ayuno frente a la cantidad de fármaco en paciente bajo condiciones de alimentación.

20 Es otra ventaja de la presente invención que se proporciona una forma de dosificación farmacéuticamente efectiva de una vez al día de fenofibrato que puede administrarse por vía oral en un paciente que necesita tratamiento con el fármaco con independencia de la cantidad de alimento ingerido por el paciente antes o después de la administración de la forma de dosificación. Estas ventajas y otras resultarán fácilmente evidentes a partir de la descripción de la invención.

#### 25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una comparación al microscopio óptico de fenofibrato microfluidizado con fenofibrato micronizado y composiciones de fenofibrato preparadas en presencia de almidón.

30 La figura 2 es una comparación entre la biodisponibilidad oral de las micropartículas de fenofibrato preparadas mediante microfluidificación en presencia de un fosfolípido agente estabilizador frente a la biodisponibilidad oral del fenofibrato micronizado en ayuno, condiciones de alimentación baja en grasas y condiciones de alimentación rica en grasas.

35 La figura 3A es un gráfico de la concentración plasmática media de ácido fenofibrato (en ng/ml) frente al tiempo (en horas) observada tras la administración oral de una tableta que contiene 160 mg de fenofibrato preparada tal como se describe en la presente memoria en comparación con la de una cápsula Tricor<sup>®</sup> de 200 mg disponible comercialmente, administradas cada una poco tiempo antes o después de la ingestión de una comida baja en grasas (n=24).

40 La figura 3B es un gráfico del Ln de la concentración plasmática media de ácido fenofibrato (en ng/ml) frente al tiempo (en horas) observada tras la administración oral de una tableta que contiene 160 mg de fenofibrato preparada tal como se describe en la presente memoria en comparación con la de una cápsula Tricor<sup>®</sup> de 200 mg disponible comercialmente, administradas cada una poco tiempo antes o después de la ingestión de una comida baja en grasas (n=24).

#### 45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 En la presente memoria se describe un método para tratar la dislipemia y la dislipoproteinemia en un mamífero, comprendiendo el método la administración en dicho mamífero de una forma de dosificación oral terapéuticamente efectiva que comprende micropartículas de un fibrato sólido que se estabilizan con una sustancia fosfolípida activa en superficie, en el que dicha forma de dosificación proporciona en la sangre de dicho paciente en un estado de ayuno una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho fibrato que es por lo menos 90% de la cantidad AUC de dicho fibrato proporcionada por dicha forma de dosificación en la sangre de dicho paciente en un estado de alimentación. AUC se refiere al área bajo la curva.

55 En la presente memoria también se describe un método para tratar la dislipemia y la dislipoproteinemia en un paciente humano, comprendiendo el método la administración en dicho paciente de una forma de dosificación oral terapéuticamente efectiva que comprende micropartículas de un fenofibrato sólido estabilizadas con una sustancia fosfolípida activa en superficie, en el que dicha forma de dosificación proporciona en la sangre de dicho paciente

60 en estado de ayuno una cantidad terapéuticamente efectiva de especie activa fenofibrato que es por lo menos 90% de la cantidad AUC de dicha especie activa fenofibrato proporcionada por dicha forma de dosificación en la sangre de dicho paciente en un estado de alimentación.

65 También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica administrada oralmente que comprende micropartículas de fibrato sólido que resultan estabilizadas por una sustancia fosfolípida activa en superficie, en la que dichas micropartículas se preparan en presencia de dicha sustancia fosfolípida activa en superficie, y en la que

una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición proporciona una cantidad de especie activa fibrato en un paciente humano en ayuno que necesita del tratamiento con dicho fibrato que es superior a 90% de la cantidad de dicha especie activa fibrato proporcionada por dicha cantidad a dicho paciente alimentado con una comida rica en grasas.

5 También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica administrada oralmente que comprende micropartículas de fibrato sólido que resultan estabilizadas por una sustancia fosfolipídica activa en superficie, en la que dichas micropartículas se preparan en presencia de dicha sustancia fosfolipídica activa en superficie, y en la que una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición proporciona una cantidad de especie activa fenofibrato  
10 en un paciente humano en ayuno que necesita del tratamiento con dicho fibrato que es superior a 90% de la cantidad de dicha especie activa fenofibrato proporcionada por dicha cantidad a dicho paciente alimentado con una comida rica en grasas.

15 También se describe en la presente memoria una composición farmacéuticamente efectiva que comprende partículas pequeñas de un fibrato estabilizadas con un agente estabilizador fosfolípido que, al secarse en presencia de un sacárido y opcionalmente también en presencia de un alcohol derivado de un carbohidrato, puede formularse en forma de cápsula, tableta, polvos o granulada para la administración oral en pacientes que necesitan del tratamiento con dicho fibrato. La forma de dosificación proporciona niveles de dosis de fármaco o de especie activa fenofibrato en la sangre de un paciente en estado de ayuno o alimentado, en la que la cantidad de fármaco o de  
20 especie activa que recibe el paciente en el estado de ayuno difiere en menos de 25%, preferentemente en menos de 20%, más preferentemente en menos de 15%, todavía más preferentemente en menos de 10%, y todavía más preferentemente en menos de 5%, respecto a la cantidad de fármaco o especie activa que recibe el paciente en el estado alimentado.

25 También se describe en la presente memoria una composición farmacéuticamente efectiva que comprende partículas pequeñas de un fenofibrato estabilizadas con un agente estabilizador fosfolípido que, al secarse en presencia de un sacárido y opcionalmente también en presencia de un alcohol derivado de un carbohidrato, puede formularse en forma de cápsula, tableta, polvos o granulada para la administración oral en pacientes que necesitan del tratamiento con dicho fenofibrato. La forma de dosificación proporciona niveles de dosis de especie activa de fenofibrato en la sangre de un paciente en estado de ayuno o alimentado, en la que la cantidad de fármaco o especie activa que recibe el paciente en el estado de ayuno difiere en menos de 25%, preferentemente en menos de  
30 20%, más preferentemente en menos de 15%, todavía más preferentemente en menos de 10%, y todavía más preferentemente en menos de 5%, respecto a la cantidad de fármaco o especie activa que recibe el paciente en el estado alimentado.

35 También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica administrada oralmente que comprende micropartículas de fenofibrato sólido que resultan estabilizadas por una sustancia fosfolipídica activa en superficie, en la que dichas micropartículas se preparan en presencia de dicha sustancia fosfolipídica activa en superficie, y en la que una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición proporciona una cantidad de especie activa fenofibrato en un paciente humano en ayuno que necesita del tratamiento con dicho fenofibrato que es superior a  
40 80% de la cantidad de dicha especie activa fenofibrato proporcionada por dicha cantidad a dicho paciente alimentado con una comida rica en grasas que comprende por lo menos 1.000 calorías de las que 50% proceden de grasas.

45 También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica administrada oralmente que comprende micropartículas de fenofibrato sólido que resultan estabilizadas por una sustancia fosfolipídica activa en superficie, en la que dichas micropartículas se preparan en presencia de dicha sustancia fosfolipídica activa en superficie y uno o más excipientes, y en la que una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición proporciona una cantidad de especie activa fenofibrato en un paciente humano en ayuno que necesita del tratamiento con dicho fenofibrato que es superior a 80% de la cantidad de dicha especie activa fenofibrato proporcionada por dicha  
50 cantidad a dicho paciente alimentado con una comida rica en grasas que comprende por lo menos 1.000 calorías de las que 50% proceden de grasas.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, un paciente en ayuno se define como un paciente que no ha ingerido ningún alimento, es decir, que ha sido sometido a ayuno durante por lo menos 10 horas antes de la administración de una forma de dosificación de un fármaco tal como fenofibrato y que no ha ingerido ningún alimento y continúa en ayuno durante por lo menos 4 horas después de la administración de la forma de dosificación. La forma de dosificación se administra con 180 ml de agua durante el periodo de ayuno, y puede permitir agua *ad libitum* tras 2 horas.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, se define un paciente alimentado como un paciente que ha sido sometido a ayuno durante por lo menos 10 horas durante la noche y después ha consumido una comida de prueba completa dentro de los 30 minutos de la primera ingestión. La forma de dosificación se administra con 180 ml de agua dentro de los 5 minutos de completar la comida. A continuación, no se permite la ingestión de alimentos durante por lo menos las 4 horas posteriores a la dosificación. Puede permitirse agua *ad libitum* tras 2 horas. Una  
65 comida de prueba rica en grasas proporciona aproximadamente 1.000 calorías al paciente de las que

aproximadamente 50% del contenido calórico se deriva del contenido de grasas de la comida. Una comida de prueba de valor calórico elevado rica en grasas comprende 2 huevos fritos en mantequilla, 2 tiras de bacon, 2 tostadas con mantequilla, 4 onzas de patatas fritas, y 8 onzas de leche entera proporcionan 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 a 600 calorías de grasas. Las comidas ricas en grasas pueden utilizarse en estudios de bioequivalencia clínica y biodisponibilidad del fenofibrato. Las comidas ricas en grasas estimulan una absorción e incorporación incrementadas del fenofibrato.

Puede concluirse la ausencia o eliminación de un efecto de los alimentos en el caso de que los intervalos de confianza al 90% para la proporción de medias geométricas basadas en datos transformados logarítmicamente, en estudios clínicos de tratamientos de alimentación y de ayuno, sean de 80% a 125% para el AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo) y de 70% a 143% para la  $C_{max}$  (concentración máxima). Puede concluirse la presencia de un efecto de los alimentos en el caso de que los intervalos de confianza al 90% para la proporción de medias geométricas basadas en datos transformados logarítmicamente, en estudios clínicos de tratamientos de alimentación y de ayuno, se encuentren fuera del intervalo de 80% a 125% para el AUC y fuera del intervalo de 70% a 143% para la  $C_{max}$ .

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "partícula pequeña" se refiere a una partícula o distribución de partículas que presenta un diámetro o un diámetro medio, respectivamente, de entre nanómetros y micrómetros. Las partículas pequeñas son micropartículas, tal como se utiliza en la presente memoria, y también se refieren a partículas sólidas de forma irregular, no esférica o esférica.

La expresión "transitoriamente estable" se refiere a que las partículas pequeñas del homogenado frío se mantienen como partículas pequeñas en una dispersión del portador acuoso en el tamaño finalmente producido en la primera etapa de homogeneización durante un periodo de tiempo relativamente corto y no indefinidamente. El periodo de tiempo durante el que el homogenado frío sigue siendo transitoriamente estable puede variar entre aproximadamente un segundo y aproximadamente 48 horas, y preferentemente entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 24 horas, y más preferentemente entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 24 horas, aunque el periodo de tiempo puede variar con muchos factores. Por ejemplo, tal como se observa comúnmente en la recristalización de una sustancia cristalina a partir de un solvente orgánico, el crecimiento y precipitación de los cristales puede ser inducido o incrementado por la presencia de gérmenes de cristalización, mediante la agitación de una solución supersaturada fría del fármaco, y mediante el raspado de la superficie interna de un recipiente que contiene fármaco disuelto supersaturado debajo del nivel de líquido, creando de esta manera sitios de nucleación para la cristalización. Dicho crecimiento de cristales no resulta deseable en la presente invención. El tamaño (es decir, el diámetro medio) de las partículas transitoriamente estables pueden crecer ligeramente durante el periodo de tiempo relativamente corto incluso en 1.000% de su tamaño original o más respecto al tamaño producido en la etapa de homogeneización en caliente, aunque preferentemente conservan el tamaño al que se produjeron en la primera etapa de homogeneización hasta un tamaño (diámetro) aproximadamente 100% superior, y más preferentemente hasta un tamaño (diámetro) aproximadamente 50% superior. Tras el periodo de tiempo relativamente corto, las partículas continuarán incrementando su tamaño, por ejemplo mediante maduración Ostwald y cristalización. Tras el periodo de tiempo relativamente corto, el fármaco también puede cristalizar en forma de partículas grandes separándolas de la suspensión. Las partículas del homogenado caliente también pueden aglomerarse irreversiblemente tras el periodo de tiempo relativamente corto. Además, tras el periodo de tiempo relativamente corto, los componentes de la formulación pueden separarse en una fase respecto del portador acuoso y opcionalmente precipitar y separarse en componentes que contienen mayoritariamente fármaco y mayoritariamente sustancia activa en superficie. Lo anterior no resulta deseable.

Los compuestos insolubles y pobremente solubles en agua son aquellos que presentan una baja solubilidad en agua a temperaturas fisiológicas normales o inferiores, es decir  $<5$  mg/ml a pH fisiológico (6,5 a 7,4). Preferentemente su solubilidad en agua es  $<1$  mg/ml, y más preferentemente,  $<0,1$  mg/ml. Resulta deseable que el fármaco sea estable en agua en forma de dispersión. Alternativamente o adicionalmente, una forma seca tal como una forma sólida liofilizada o secada por pulverización puede resultar deseable, por ejemplo para la utilización en la formación de composiciones de administración de fármaco, incluyendo cápsulas, tabletas, polvos de gránulos y formulaciones con excipientes y fármacos adicionales.

Entre los ejemplos de algunos fármacos insolubles en agua preferentes que también resultan adecuados para la preparación en forma de partículas pequeñas y de formas de dosificación tal como se describe en la presente memoria se incluyen agentes inmunosupresores e inactivoactivos, agentes antivíricos y antifúngicos, agentes antineoplásicos, agentes analgésicos y antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, agentes antipsicóticos, agentes neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, agentes anticonvulsivos, antagonistas, agentes bloqueantes neuronales, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, agentes antiadrenérgicos y antiarrítmicos, antihipertensivos, agentes antineoplásicos, hormonas y nutrientes. Puede encontrarse una descripción detallada de dichos fármacos y otros fármacos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, 1990, Mack Publishing Co., Philadelphia, Pennsylvania.

Los fármacos que presentan una baja solubilidad en agua pueden presentar eficacia farmacéutica en varias áreas

terapéuticas y del diagnóstico por imágenes. Entre las clases no limitativas de compuestos y agentes de entre las que pueden seleccionarse fármacos pobremente solubles en agua que se funden sin descomposición y que resultan útiles tal como se describe en la presente memoria se incluyen agentes anestésicos, agentes inhibidores de la ace, agentes antitrombóticos, agentes antialérgicos, agentes antibacterianos, agentes antibióticos, agentes anticoagulantes, agentes anticáncer, agentes antidiabéticos, agentes antihipertensión, agentes antifúngicos, agentes antihipotensores, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antimigraña, agentes anti-Parkinson, agentes antiaritmias, antitrombinas, agentes antiviricos, agentes beta-bloqueantes, agentes broncoespasmolíticos, antagonistas del calcio, agentes cardiovasculares, agentes glucosídicos cardíacos, carotenoides, cefalosporinas, agentes anticonceptivos, agentes citostáticos, agentes diuréticos, encefalinas, agentes fibrinolíticos, hormonas del crecimiento, inmunosupresores, insulinas, interferones, agentes inhibidores de la lactancia, agentes reductores de los lípidos, linfoquinas, agentes neurológicos, prostaciclina, prostaglandinas, agentes psicofarmacéuticos, inhibidores de proteasas, agentes de diagnósticos por imágenes de resonancia magnética, hormonas de control reproductor, agentes sedantes, hormonas sexuales, somatostatinas, agentes hormonales esteroideos, vacunas, agentes vasodilatadores y vitaminas.

Los fármacos preferentes que resultan adecuados para el procesamiento en partículas pequeñas tal como se describe en la presente memoria se funden sin descomposición en mezclas, suspensiones, dispersiones y homogenados, preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre aproximadamente la temperatura fisiológica, 37°C, y aproximadamente 275°C, y más preferentemente en un intervalo de temperaturas de entre una temperatura un poco superior a la temperatura fisiológica, aproximadamente 40°C, y aproximadamente 230°C. En un aspecto, los fármacos adecuados preferentes se funden sin descomposición en el intervalo entre la temperatura fisiológica, aproximadamente 37°C, y el punto de ebullición del agua a presión atmosférica, es decir, hasta aproximadamente 100°C no inclusive, a menos que se disponga de un condensador de reflujo para controlar la pérdida de líquido. En este caso, el portador acuoso puede mantenerse en el primer intervalo de temperaturas generalmente sin necesidad de presurización para mantener el portador acuoso en forma de un líquido durante el procedimiento de homogeneización en caliente. En otro aspecto de la presente invención, los fármacos adecuados preferentes se funden sin descomposición en el intervalo entre el punto de ebullición del portador acuoso bajo presión ambiental, es decir entre aproximadamente 100°C y hasta 275°C. En este caso, el portador acuoso puede mantenerse en el primer intervalo de temperaturas generalmente mediante la utilización de un aparato presurizado para mantener el portador acuoso en forma de un líquido durante el procedimiento de homogeneización en caliente. Evidentemente, si se desea, puede utilizarse un aparato presurizado en un intervalo inferior al punto de ebullición del portador acuoso, tal como en la región entre 50°C y aproximadamente 100°C, y el portador acuoso también se mantendrá en forma de líquido.

Los ejemplos no limitativos de fármacos pobremente solubles representativos adecuados para la utilización en el procedimiento de fundido en caliente que se describe en la presente memoria para la preparación de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con uno o más (es decir, una mezcla) de agentes estabilizadores fosfolípidos y que se funden sin descomposición en mezclas, suspensiones, dispersiones y homogenados tal como se describe en la presente memoria a temperaturas de 275°C o inferiores, pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de albendazol (p.f.: 208°C a 210°C), sulfóxido de albendazol, alfaxalona (p.f.: 172°C a 174°C), acetil-digoxina, análogos de aciclovir que funden a 275°C o menos, alprostadil, aminofostina, anipamil, antitrombina III, atenolol (p.f.: 146°C a 148°C), azidotimidina, beclobrato (p.f.: 200°C a 204°C), beclometasona (p.f.: 117°C a 120°C), belomicina, benzocaína (p.f.: 88°C a 90°C) y derivados beta-caroteno (p.f.: 183°C), beta-endorfina, beta-interferón, bezafibrato (p.f.: 186°C), binovum, biperiden (p.f.: 112°C a 116°C), bromazepam (p.f.: 237°C a 238°C), bromocriptina, bucindolol, buflomedil (p.f.: 192°C a 193°C), bupivacaína (p.f.: 107°C a 108°C), busulfán (p.f.: 114°C a 118°C), cadralazina (p.f.: 160°C a 162°C), camptotesina (p.f.: 264°C a 267°C y 275°C), cantaxantina (p.f.: 217°C), captopril (p.f.: 103°C a 104°C), carbamazepina (p.f.: 190°C a 193°C), carboprost, cefalexina, cefalotina, cefamandol (p.f.: 190°C), cefazedona, cefluoroxima, cefmenoxima, cefoperazona (p.f.: 169°C a 171°C), cefotaxima, cefoxitina (p.f.: 149°C a 150°C), cefsulodina (p.f.: 175°C), ceftizoxima, clorambucilo (p.f.: 64°C a 66°C), ácido cromoglicínico, ciclonicato (p.f.: 127°C a 128°C), ciglitazona, clonidina (p.f. 130°C), cortexolona, corticosterona (p.f.: 180°C a 182°C), cortisol (p.f.: 212°C a 220°C), cortisona (p.f.: 220°C a 224°C), ciclofosfamida (p.f.: 41°C a 45°C), ciclosporina A (p.f.: 148°C a 151°C) y otras ciclosporinas, citarabina (p.f.: 212°C a 213°C), desocriptina, desogestrel (p.f.: 109°C a 110°C), ésteres de dexametasona tales como el acetato (p.f.: 238°C a 240°C), dezocina, diazepam (p.f.: 125°C a 126°C), diclofenac, dideoxiadenosina (p.f.: 160°C a 163°C), dideoxiinosina, digitoxina (p.f.: 256°C a 257°C), digoxina, dihidroergotamina (p.f.: 239°C), dihidroergotoxina, diltiazem (p.f.: 207°C a 212°C), antagonistas de la dopamina, doxorubicina (p.f.: 229°C a 231°C), econazol (p.f.: 87°C), endralazina (p.f.: 185°C a 188°C), encefalina, enalapril (p.f.: 143°C a 145°C), epoprosteno, estradiol (p.f.: 173°C a 179°C), estramustina (p.f.: 104°C a 105°C), etofibrato (p.f.: 100°C), etopósido (p.f.: 236°C a 251°C), factor ix, factor viii, felbamato (p.f.: 151°C a 152°C), fenbendazol (p.f.: 233°C), fenofibrato (p.f.: 79°C a 82°C), flunarizina (p.f.: 252°C), flurbiprofeno (p.f.: 110°C a 111°C), 5-fluorouracilo (p.f.: 282°C a 283°C), flurazepam (p.f.: 77°C a 82°C), fosfomicina (p.f.: ~94°C), fosmidomicina, furosemida (p.f.: 206°C), galopamil, interferón gamma, gentamicina (p.f.: 102°C a 108°C), gepefrina (p.f.: 155°C a 158°C), gliclazida (p.f.: 180°C a 182°C), glipizida (p.f.: 208°C a 209°C), griseofulvina (p.f.: 220°C), haptoglobulina, vacuna de la hepatitis B, hidralazina (p.f.: 172°C a 173°C), hidroclorotiazida (p.f.: 273°C a 275°C), hidrocortisona (p.f.: 212°C a 220°C), ibuprofeno (p.f.: 75°C a 77°C), ibuproxam (p.f.: 119°C a 121°C), indinavir, indometacina (p.f.: 155°C), agentes de contraste de rayos X aromáticos yodados de punto de fusión inferior a 275°C tales como yodamida (p.f.: 255°C a 257°C), bromuro de ipratropio (p.f.: 230°C a 232°C), quetoconazol (p.f.: 146°C), quetoprofeno (p.f.: 94°C), quetotifeno

(p.f.: 152°C a 153°C), fumarato de quetotifeno (p.f.: 192°C), K-estrofantina (p.f.: ~175°C), labetalol, vacuna Lactobacillus, lidocaína (p.f.: 68°C a 69°C), lidoflazina (p.f.: 159°C a 161°C), lisuride (p.f.: 186°C), hidrogenomaleato de lisuride (p.f.: 200°C), lorazepam (p.f.: 166°C a 168°C), lovastatina, ácido mefenámico (p.f.: 230°C a 231°C), melfalán (p.f.: 182°C a 183°C), memantina, mesulergina, metergolina (p.f.: 146°C a 149°C), metotrexato (p.f.: 185°C a 204°C), metildigoxina (p.f.: 227°C a 231°C), metilprednisolona (p.f.: 228°C a 237°C), metronidazol (p.f.: 158°C a 160°C), metisoprenol, metipranolol (p.f.: 105°C a 107°C), metquefamida, metolazona (p.f.: 253°C a 259°C), metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol (p.f.: 135°C), nitrato de miconazol (p.f.: 170°C y 185°C), minoxidilo (p.f.: 248°C), misonidazol, molsidomin, nadolol (p.f.: 124°C a 136°C), nafiverina (p.f.: 220°C a 221°C), nafazatom, naproxeno (p.f.: 155°C), insulinas naturales, nesapidilo, nicardipina (p.f.: 168°C a 170°C), nicorandilo (p.f.: 92°C a 93°C), nifedipina (p.f.: 172°C a 174°C), niludipina, nimodipina, nitrazepam (p.f.: 224°C a 226°C), nitrendipina, nitrocampotecina, 9-nitrocampotecina, oxazepam (p.f.: 205°C a 206°C), oxprenolol (p.f.: 78°C a 80°C), oxitetraciclina (p.f.: 181°C a 182°C), penicilinas tales como penicilina G, benetamina (p.f.: 147-147°C), penicilina O (p.f.: 79°C a 81°C), fenilbutazona (p.f.: 105°C), picotamida, pindolol (p.f.: 171°C a 173°C), pipsulfán (p.f.: 175°C a 177°C), piretanido (p.f.: 225°C a 227°C), piribedilo (p.f.: 98°C), piroxicam (p.f.: 198°C a 200°C), pirofeno (p.f.: 98°C a 100°C), activador plasminogénico, prednisolona (p.f.: 240°C a 241°C), prednisona (p.f.: 233°C a 235°C), pregnenolona (p.f.: 193°C), procarbacin, procatenol, progesterona (p.f.: 121°C), proinsulina, propafenona, propanolol, propentofilina, propofol, propanolol (p.f.: 96°C), rifapentina, simvastatina, insulinas semisintéticas, sobrerol (p.f.: 130°C), somatotina y sus derivados, somatotina, estilamina, sulfinalol el hidrocloreto del cual se funde a 175°C, sulfpirazona (p.f.: 136°C a 137°C), sulocidilo (p.f.: 62°C a 63°C), suprofen (p.f.: 124°C), sulproston, insulinas sintéticas, talinolol (p.f.: 142°C a 144°C), taxol, taxotere, testosterona (p.f.: 155°C), propionato de testosterona (p.f.: 118°C a 122°C), undecanoato de testosterona, HI de tetracaina (p.f.: ~150°C), tiaramida (HCl, p.f.: 159°C a 161°C), tolmetina (p.f.: 155°C a 157°C), tranilast (p.f.: 211°C a 213°C), triquilar, tromantadina (HCl, p.f.: 157°C a 158°C), uroquinasa, valium (p.f.: 125°C a 126°C), verapamilo (p.f.: 243°C a 246°C), vidarabina, sal fosfato sódico de vidarabina, vinblastina (p.f.: 211°C a 216°C), vinburina, vincamina (p.f.: 232°C a 233°C), vincristina (p.f.: 218°C a 220°C), vindesina (p.f.: 230°C a 232°C), vinpocetina (p.f.: 147°C a 153°C), vitamina A (p.f.: 62°C a 64°C), succinato de vitamina E (p.f.: 76°C a 786°C) y agentes de contraste de rayos X. Los fármacos pueden ser especies neutras, básicas o ácidas, así como sales, tales como las existentes en presencia de un tampón acuoso.

Aunque las composiciones de fenofibrato microfluidizado estabilizadas con un agente activo en superficie fosfolipídico y formuladas tal como se describe en la presente memoria proporcionan entre una reducción sustancial y la eliminación del efecto de los alimentos que se observa con otras formulaciones de fenofibrato, el método de producción de fundido en caliente de dichas micropartículas resulta aplicable a otros fármacos, especialmente a fármacos insolubles o pobremente solubles en agua y a otras sustancias activas en superficie.

Entre los ejemplos de algunas sustancias activas en superficie adecuadas que resultan útiles en el procedimiento de microfluidificación de fundido en caliente se incluyen: (a) surfactantes naturales, tales como caseína, gelatina, tragacanto, ceras, resinas entéricas, parafina, acacia, gelatina, ésteres de colesterol y triglicéridos, (b) surfactantes no iónicos, tales como éteres-polioxi-etilén-alcohol graso, ésteres de sorbitán-ácido graso, polioxi-etilén-ésteres de ácido graso, ésteres de sorbitán, monoestearato de glicerol, polietilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, poloxámeros, poloxaminas, metilcelulosa, hidroxilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y fosfolípidos sintéticos, (c) surfactantes aniónicos, tales como laurato potásico, estearato de trietanolamina, laurilsulfato sódico, sulfatos de alquilpolioxi-etileno, alginato sódico, dioctil-sulfosuccinato sódico, fosfolípidos de carga negativa (fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y las sales de los mismos) y ésteres de glicerol de carga negativa, carboximetilcelulosa sódica y carboximetilcelulosa cálcica, (d) surfactantes catiónicos, tales como compuestos de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, quitosanos y cloruro de laurildimetilbencilamonio, (e) arcillas coloidales, tales como bentonita y veegum. Una descripción detallada de dichos surfactantes puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, y en Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman *et al.*, 1986.

Más concretamente, entre los ejemplos de sustancias activas en superficie adecuadas se incluyen uno o una combinación de los siguientes: poloxámeros, tales como Pluronic™ F68, F108 y F127, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno disponibles de BASF, y poloxaminas, tales como Tetronic™ 908 (T908), que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina, disponible de BAST, Triton™ X200, que es un sulfonato de alquilaril-poliéter, disponible de Röhm y Haas, Tween 20, 40, 60 y 80, que son polioxi-etilén-sorbitán-ésteres de ácido graso, disponibles de ICI Speciality Chemicals, Carbowax™ 3550 y 934, que son polietilenglicoles disponibles de Union Carbide, hidroxipropilmetilcelulosa, dimiristoil-fosfatidilglicerol sal sódica, dodecilsulfato sódico, desoxicolato sódico y bromuro de cetiltrimetilamonio. La totalidad de dichas sustancias son sustancias activas en superficie farmacéuticamente aceptables.

Las sustancias activas en superficie preferentes son sustancias activas en superficie fosfolipídicas. La expresión sustancias activas en superficie fosfolipídicas o agentes activos en superficie fosfolipídicos se refiere a fosfolípidos individuales o a una mezcla de dos o más fosfolípidos, por ejemplo una mezcla de dos o tres o cuatro o cinco o entre seis y aproximadamente diez fosfolípidos. Entre los fosfolípidos adecuados se incluyen fosfolípidos animales y vegetales, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de la soja, fosfolípidos del maíz; fosfolípidos de germen de trigo, lino,

- algodón y semilla de girasol; fosfolípidos de materia grasa láctea; glicerofosfolípidos; esfingolípidos; fosfátidos; fosfolípidos que contiene ésteres de ácidos grasos, incluyendo palmitato, estearato, oleato, linoleato y araquidonato, los ésteres de los cuales pueden ser mezclas, y mezclas de isómeros en los fosfolípidos; fosfolípidos compuestos de ácidos grasos que contienen uno o más dobles enlaces, tales como dioleoil-fosfatidilcolina y fosfatidilcolina de
- 5 huevo, que no son estables en forma de polvos pero que son higroscópicos y pueden absorber humedad y adoptar una consistencia gomosa; fosfolípidos compuestos de ácidos grasos saturados que son estables en forma de polvos y que absorben con menor facilidad humedad; fosfatidilserinas; fosfatidilcolinas; fosfatidiletanolaminas; fosfatidilinositoles; fosfatidilgliceroles, tales como dimiristoil-fosfatidilglicerol, L-alfa-dimiristoil-fosfatidilglicerol, también conocido como 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo(rac-1-glicerol) y también conocido como DMPG; ácido
- 10 fosfatídico; fosfolípidos naturales hidrogenados; y fosfolípidos disponibles comercialmente, tales como los disponibles de Avanti Polar Lipids, Inc., de Alabaster, Alabama, USA. En ausencia de un contraión interno en el fosfolípido, un contraión preferente es un catión monovalente, tal como el ión sodio. El fosfolípido puede encontrarse salificado o desalificado, hidrogenado, parcialmente hidrogenado, o ser insaturado, natural, sintético o semisintético.
- 15 Entre los fosfolípidos preferentes se incluyen lipoide E80, lipoide EPC, lipoide SPC, DMPG, fosfolipón 100H, una fosfatidilcolina hidrogenada de soja, fosfolipón 90H, lipode SPC-3 y mezclas de los mismos. Un fosfolípido actualmente más preferente es el lipoide E80.
- 20 La concentración de sustancia activa en superficie añadida a las formulaciones preparadas tal como se describe en la presente memoria puede encontrarse presente en el intervalo de entre 0,1% y 50%, preferentemente de entre 0,2% y 20%, y más preferentemente de entre 0,5% y 10%. Un nivel preferente en la actualidad de lipoide E80 es de entre aproximadamente 0,5% y 15%, más preferentemente de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10%, y todavía más preferentemente de entre 0,5% y 5%.
- 25 También se describe en la presente memoria un procedimiento para la preparación de partículas pequeñas que contienen fenofibrato y una sustancia fosfolipídica estabilizadora de superficie, que comprende las etapas de: (a) mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento de una mezcla del fármaco pobremente soluble en agua (fenofibrato) y una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso en ausencia de un solvente orgánico y opcionalmente en presencia de una o más sustancias activas en superficie dentro de un primer intervalo de temperaturas en el punto
- 30 de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo, para formar una suspensión caliente que contiene el fármaco, seguidamente (b) homogeneización de dicha suspensión caliente en un primer intervalo de presiones y dentro de dicho primer intervalo de temperaturas para formar un homogenado caliente que contiene el fármaco, seguidamente (c) enfriamiento de dicho homogenado caliente hasta un segundo intervalo de temperaturas inferior a la temperatura de fusión del fármaco para formar un homogenado frío transitoriamente estable que contiene el fármaco, seguidamente (d) aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas a dicho homogenado frío transitoriamente estable dentro de un segundo intervalo de temperaturas y en un segundo intervalo de presiones para formar una dispersión fría de partículas pequeñas estabilizadas que contiene el fármaco, y seguidamente (e) secado opcional de la dispersión fría para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco.
- 35
- 40 También se describe en la presente memoria una composición y un procedimiento para la preparación de micropartículas de fenofibrato, utilizando las partículas pequeñas para preparar una composición farmacéutica de administración oral que comprende dichas micropartículas de fenofibrato sólido que resultan estabilizadas por una sustancia fosfolipídica activa en superficie, en la que dichas micropartículas se preparan en presencia de dicha
- 45 sustancia fosfolipídica activa en superficie, y en la que una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición proporciona una cantidad de especie activa fenofibrato a un paciente humano en ayuno que necesita de tratamiento con fenofibrato que es superior a 80% de la cantidad de especie activa fenofibrato proporcionada por dicha cantidad en dicho paciente bajo condiciones de alimentación de por lo menos 1.000 calorías 50% de las cuales procedente de grasas.
- 50 El procedimiento comprende las etapas de: (a) mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento de una mezcla del fármaco fenofibrato pobremente soluble en agua y una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso en ausencia de un solvente orgánico y opcionalmente en presencia de una o más sustancias activas en superficie dentro de un primer intervalo de temperaturas en el punto de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo, para
- 55 formar una suspensión caliente que contiene el fármaco, seguidamente (b) homogeneización de dicha suspensión caliente en un primer intervalo de presiones y dentro de dicho primer intervalo de temperaturas para formar un homogenado caliente que contiene el fármaco, seguidamente (c) enfriamiento de dicho homogenado caliente hasta un segundo intervalo de temperaturas inferior a la temperatura de fusión del fármaco para formar un homogenado frío transitoriamente estable que contiene el fármaco, seguidamente (d) aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas a dicho homogenado frío dentro de un segundo intervalo de temperaturas y en un segundo intervalo de presiones para formar una dispersión fría de partículas pequeñas estabilizadas que contiene el fármaco, y seguidamente (e) secado opcional de la dispersión fría para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco.
- 60
- 65 Puede prepararse una mezcla de un fármaco pobremente soluble en agua y una sustancia activa en superficie tal como una sustancia fosfolipídica mediante la adición de una sustancia activa en superficie y el fármaco pobremente



soluble en agua a un portador acuoso y después mezclar bajo condiciones de alto cizallamiento, por ejemplo durante como máximo de 30 minutos a una tasa de cizallamiento de como máximo 10.000 rpm. A título de ejemplo, puede prepararse una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica mediante la adición de una sustancia fosfolipídica y fenofibrato a un portador acuoso y después mezclar bajo condiciones de alto cizallamiento durante como máximo  
5 30 minutos a una tasa de cizallamiento de como máximo 10.000 rpm. Preferentemente, el fármaco utilizado para formar la mezcla se encuentra en forma de unos polvos o cristales pequeños o trozos pequeños que presentan un diámetro inferior a 5 mm para facilitar la mezcla. Pueden molerse los cristales de mayor tamaño o las masas de fármaco hasta que presenten aproximadamente 5 mm o menos antes de formar la mezcla utilizada tal como se describe en la presente memoria, para facilitar la mezcla.

Entre los portadores acuosos adecuados se incluyen agua, agua estéril, agua para inyección y agua tamponada, tal como agua tamponada con fosfato. El pH del tampón puede encontrarse comprendido en el intervalo de entre 4 y 10, preferentemente de entre 7 y 9, y más preferentemente de entre 7,5 y 8,5. Un portador acuoso preferente es el tampón fosfato sódico 0,01 a 10 mM. El pH del portador preferentemente se establece a temperatura ambiente antes  
15 de mezclar con la sustancia fosfolipídica y el fármaco pobremente soluble en agua y antes de calentar hasta una primera temperatura. El pH puede ajustarse mediante la adición de un ácido o base tal como HCl o NaOH a una solución de una sal fosfato. Preferentemente, el portador acuoso no contiene oxígeno disuelto. El portador acuoso más preferente en la actualidad es el tampón fosfato 10 mM.

En un aspecto, el portador acuoso inicialmente puede encontrarse a una temperatura de entre aproximadamente 1°C y aproximadamente 100°C, preferentemente entre 20°C y 90°C, y más preferentemente entre 20°C y 50°C. Esto resulta particularmente útil para el fenofibrato. El portador acuoso puede calentarse hasta el primer intervalo de temperaturas deseado o tras la adición de la mezcla.

En otro aspecto, el portador acuoso puede calentarse hasta una temperatura superior a 100°C, por ejemplo supercalentarse hasta 275°C. En este caso, el portador acuoso puede encontrarse contenido en un recipiente cerrado o aparato a una presión superior a la presión ambiental. El portador acuoso supercalentado y la mezcla pueden encontrarse contenidos en un sistema cerrado y presurizado, tal como un recipiente o bomba de acero inoxidable en el que pueden aplicarse cizallamiento de alta velocidad. El recipiente preferentemente se conecta  
25 mediante tuberías y válvulas adecuados a un aparato de homogeneización caliente que comprende además un depósito y opcionalmente un tubería de retorno que puede transportar el homogenado desde el homogeneizador de vuelta al recipiente en el caso de que se utilice en un modo continuo o por lotes. La presión de vapor de agua a 100°C es de aproximadamente 14,7 psi y se incrementa a medida que se incrementa la temperatura. Por ejemplo, a 120°C la presión de vapor del agua es aproximadamente 28,8 psi; a 140°C, es aproximadamente 52,4 psi; a 160°C es aproximadamente 89,6 psi; a 180°C es aproximadamente 145,4 psi; a 200°C es aproximadamente 225,5 psi; a 226°C es aproximadamente 337 psi; a 240°C es aproximadamente 486 psi; a 260°C es aproximadamente 680 psi y a 275°C es aproximadamente 863 psi. Un sistema cerrado útil tal como se describe en la presente memoria puede contener con seguridad los componentes calientes indicados en la presente memoria por lo menos a dichas presiones y a presiones y temperaturas más altas y utilizarse para proporcionar partículas pequeñas de fármaco  
30 pobremente soluble en agua tal como se describe en la presente memoria.

Tras la adición al portador acuoso del fármaco pobremente soluble en agua y una sustancia activa en superficie, tal como fenofibrato, y una sustancia fosfolípido, la mezcla puede calentarse a continuación, en el caso de que no se encuentre ya caliente; preferentemente en ausencia de oxígeno, tal como bajo una atmósfera de nitrógeno o argón,  
45 hasta que la temperatura se incremente hasta un primer intervalo de temperaturas en el punto de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo. En el caso del fenofibrato, la mezcla en el portador acuoso puede calentarse hasta una temperatura entre 79°C (el punto de fusión mínimo publicado del fenofibrato) y 99°C, preferentemente entre 79°C y 95°C, y más preferentemente entre 80°C y 90°C. En general resulta preferente que la temperatura sea 20°C o como máximo aproximadamente 20°C superior al punto de fusión del fármaco. De esta manera, el primer intervalo de temperaturas preferente es, en general, de entre el punto de fusión del fármaco y una temperatura aproximadamente 20°C superior al punto de fusión del fármaco. El portador acuoso puede calentarse hasta el primer intervalo de temperaturas antes o después de la adición del fármaco y la sustancia activa en superficie. La mezcla se mantiene en el primer intervalo de temperaturas durante la aplicación de mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento. La mezcla, en el caso de que se prepare de esta manera, comprende una emulsión cruda de fármaco  
50 fundido y sustancia activa en superficie en el portador acuoso caliente.

Durante el calentamiento de la mezcla se aplica la mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento. Se deriva un cizallamiento adecuado de, por ejemplo, mezcladores que contienen hélices, homogeneizadores, licuadoras, sonicadores u otros dispositivos capaces de producir una suspensión caliente. Las tasas de cizallamiento adecuadas  
60 pueden encontrarse comprendidas entre 500 y 10.000 rpm, preferentemente entre 2.000 y 5.000 rpm. La mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento puede continuarse durante como máximo 30 minutos o incluso más en caso necesario, para formar una suspensión caliente que contenga el fármaco. La mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento de la mezcla en el caso de que la temperatura sea inferior al punto de fusión del fármaco proporciona una suspensión de la mezcla en el portador acuoso, y dicha suspensión resulta útil como precursora de la suspensión caliente que se produce al incrementar la temperatura hasta el punto de fusión del fármaco o hasta una temperatura superior al mismo. La aplicación continua de la mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento o la  
65

aplicación de mezcla bajo condiciones de cizallamiento ultraelevado o más vigoroso en el caso de que la temperatura sea superior al punto de fusión del fármaco puede producir un homogenado caliente de la mezcla en el portador acuoso. En el caso de que la temperatura sea superior al punto de fusión del fármaco, la suspensión caliente es una suspensión de fármaco fundido y sustancia activa en superficie en el portador acuoso. En un aspecto, la suspensión caliente es una emulsión de fármaco fundido y sustancia activa en superficie en el portador acuoso. La mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento y la mezcla bajo condiciones de cizallamiento ultra-alto puede producirse mediante la introducción de energía mecánica, por ejemplo utilizando un mezclador o agitador o molino mecánico configurado con una pala o hélice de mezcla que puede inducir una mezcla eficiente y la reducción del tamaño de partícula mediante turbulencia de alto cizallamiento, vórtices turbulentos, transferencia de elevada energía cinética de fluidos, disipación energética elevada, cavitación inducida por presión y similares mecanismos conocidos de homogeneización.

En un aspecto, los dispositivos que resultan útiles en la preparación de una suspensión caliente descritos en la presente memoria pueden utilizarse en la preparación del homogenado caliente indicado en la presente memoria en el caso de que se transfiera suficiente energía a las partículas de la suspensión caliente para producir un homogenado caliente. En este caso, el calentamiento de la mezcla para formar una suspensión caliente y después la homogeneización de la suspensión caliente para formar un homogenado caliente puede llevarse a cabo como una etapa continua, combinando la etapa (a) y la etapa (b) en una única etapa, en la que se forma una suspensión caliente y después se convierte en un homogenado caliente sin cambio sustancial de aparato o incremento sustancial de energía aplicada a la formulación de mezcla caliente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la homogeneización se refiere a la creación de un homogenado o distribución uniforme de partículas pequeñas que contienen fármaco en un portador acuoso como resultado de la aplicación de un procedimiento energético a una composición precursora, tal como una mezcla, mezcla uniforme, emulsión, suspensión, dispersión u otra composición de sólidos o partículas sólidas o líquidas o partículas líquidas o gotas que comprenden fármaco y una o más sustancias activas en superficie en un portador acuoso, en el que el homogenado y las partículas pequeñas producidas son por lo menos transitoriamente estables frente a la separación de fases en partículas o gotas más grandes, o dominios no uniformes sólidos o líquidos. La homogeneización, en particular con respecto a la formación de una suspensión caliente y un homogenado caliente, puede conseguirse mediante la introducción de energía mecánica, tal como mediante mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento, mezcla bajo condiciones de cizallamiento ultra-alto, mezcla uniforme a alta velocidad, microfluidificación y molienda, tal como mediante molienda en dispersión, molienda con bolas, molienda de desgaste, molienda por vibración y molienda de medios, o mediante la aplicación de energía sónica en forma de sonicación. Preferentemente en el caso de que se utilice un molino en dicho procedimiento, en el que el molino contiene medios o medios de trituración, dichos medios se eliminan en una filtración u otro procedimiento de separación adecuado, proporcionando composiciones homogeneizadas tal como se describe en la presente memoria. La homogeneización preferentemente se lleva a cabo pasando una composición precursora bajo presión elevada, por ejemplo bajo más de 1.000 psi, a través de un orificio minúsculo, lo que puede resultar en una reducción del diámetro medio y en un incremento del número y área de las partículas o gotas en la composición precursora y producir partículas pequeñas. En la presente memoria se describe un método de homogeneización preferente comprende pasar una composición precursora bajo presión elevada a través de un orificio minúsculo e incluye la microfluidificación, particularmente con respecto a la homogeneización, para preparar una dispersión fría.

El fármaco puede añadirse al portador acuoso en forma de sólido. Preferentemente, por ejemplo, el fármaco, tal como fenofibrato, puede añadirse en forma de partículas de hasta aproximadamente 10 mm, tales como partículas molidas o micronizadas o polvos. Las partículas molidas pueden obtenerse mediante, por ejemplo, molienda por chorro de aire de fenofibrato en polvo a granel o fenofibrato cristalino. El fármaco también puede añadirse al portador acuoso en forma de un material fundido, es decir, caliente o a una temperatura superior a su punto de fusión, preferentemente a una temperatura entre el punto de fusión del fármaco y una temperatura aproximadamente 20°C superior al punto de fusión del fármaco, aunque a una temperatura inferior a su punto de descomposición. Para el fenofibrato, la temperatura preferente puede ser de entre aproximadamente 80%, el punto de fusión del fármaco, y aproximadamente 100°C, aunque también resultan adecuadas temperaturas de hasta el punto de descomposición del fármaco.

La concentración de la sustancia activa en superficie en el portador acuoso puede variar entre 1% p/p y 90% p/p, preferentemente entre 0,1% p/p y 50% p/p, y más preferentemente entre 0,2% y 20%, y todavía más preferentemente entre 0,5% y 10% p/p. La concentración del fármaco, tal como fenofibrato, en el portador acuoso puede variar entre 0,1% p/p y 90% p/p, preferentemente entre 0,5% p/p y 50% p/p, y más preferentemente entre 1% y 20% p/p. Por ejemplo, en un aspecto, una composición preferente en la actualidad comprende entre 3% y 10% de una sustancia fosfolipídica como sustancia activa en superficie y 10% del fármaco pobremente soluble en agua fenofibrato en tampón fosfato 10 mM a pH 8 en forma de un portador acuoso. Otra composición preferente en la actualidad comprende 0,5% de una sustancia fosfolipídica como sustancia activa en superficie y 10% del fármaco pobremente soluble en agua fenofibrato en tampón fosfato 10 mM a pH 8 como portador acuoso. Otra composición preferente en la actualidad comprende 1,5% de una sustancia fosfolipídica como sustancia activa en superficie y 10% del fármaco pobremente soluble en agua fenofibrato en tampón fosfato 10 mM a pH 8 como portador acuoso.

La sustancia activa en superficie puede añadirse al portador acuoso a cualquier temperatura inferior a su punto de descomposición. Al utilizarlos como mezcla de sustancias activas en superficie, los componentes individuales pueden añadirse separadamente al portador acuoso o combinarse en forma de mezclas antes de la adición. La sustancia activa en superficie puede añadirse conjuntamente con el fármaco, por ejemplo con el fenofibrato, o separadamente al portador acuoso.

La mezcla del fármaco, por ejemplo el fenofibrato, y una sustancia activa en superficie, tal como una sustancia fosfolipídica, en un portador acuoso se calienta hasta un primer intervalo de temperaturas durante la aplicación de una mezcla bajo condiciones de alto cizallamiento para producir una suspensión caliente que contiene el fármaco.

La suspensión caliente que contiene el fármaco seguidamente se homogeneiza en el primer intervalo de temperaturas para formar un homogenado caliente. El primer intervalo de temperaturas se mantiene durante dicha homogeneización para garantizar que el fármaco se mantiene en un estado fundido. Para el fenofibrato, el primer intervalo de temperaturas preferentemente es de entre 79°C y 100°C, y más preferentemente de entre 80°C y 100°C, con la condición de que el fenofibrato permanezca en estado fundido.

La homogeneización de la suspensión caliente que contiene el fármaco puede llevarse a cabo en equipos adecuados para dicho procedimiento. Entre los equipos que resultan útiles se incluyen los equipos de homogeneización a alta presión disponibles comercialmente, tales como APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 ó C50 y el microfluidificador MFIC M110EH y otros microfluidificadores disponibles comercialmente y microfluidificadores disponibles comercialmente modificados para incorporar intercambiadores de calor y dispositivos de seguimiento de la temperatura y tuberías y válvulas para transportar suspensiones o emulsiones calientes. Los microfluidificadores pueden calentarse hasta el primer intervalo de temperaturas, por ejemplo mediante la utilización de resistencia eléctrica, un baño de aire caliente o un baño de líquido caliente, tal como agua o aceite de silicona, calentado hasta el primer intervalo de temperaturas que se encuentra en el punto de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo.

La homogeneización de la suspensión caliente que contiene el fármaco se lleva a cabo en un primer intervalo de presiones en la cámara de homogeneización de un aparato de homogeneización en caliente manteniendo el fármaco en su estado fundido. El primer intervalo de presiones puede ser de entre 2.000 y 30.000 psi, preferentemente de entre aproximadamente 5.000 y 20.000 psi, y más preferentemente de entre aproximadamente 3.000 y aproximadamente 10.000 psi.

La suspensión caliente que contiene el fármaco puede procesarse en la cámara de homogeneización del aparato de homogeneización mediante alimentación por gravedad a partir de un depósito bajo calentamiento y opcionalmente bajo agitación o asistida por una bomba, por ejemplo una bomba peristáltica, desde un depósito que se calienta hasta el primer intervalo de temperaturas, a través de la cámara de homogeneización en caliente del homogeneizador calentado y de éste hasta un recipiente receptor calentado hasta el primer intervalo de temperaturas de manera que se garantiza que el volumen completo de líquido de la suspensión caliente se somete a homogeneización discreta, resultando en una suspensión homogénea de partículas fundidas calientes submicrométrica o micrométrica. En un aspecto de la presente descripción, entre cada pase de homogeneización, la suspensión caliente procesada se devuelve por lotes del recipiente receptor calentado de vuelta al depósito calentado, tal como mediante una bomba o mediante vertido, y se repite la etapa de homogeneización en caliente. En otro aspecto, la suspensión caliente procesada se alimenta directamente de nuevo al depósito calentado en un procedimiento en continuo. En el caso de que se caliente un portador acuoso a una temperatura superior a 100°C, el sistema se encuentra contenido como sistema cerrado bajo presión durante la alimentación de la mezcla al aparato de homogeneización y durante el retorno de la suspensión caliente homogenizada, o parcial o no totalmente homogenizada, al depósito calentado. Se define el volumen inicial de la suspensión caliente antes de la homogeneización como un pase de volumen. De esta manera, el número de pases de volumen realizados a través del homogeneizador puede encontrarse comprendido entre uno y aproximadamente 20, preferentemente entre uno y diez, más preferentemente entre 2 y 8, y todavía más preferentemente entre 3 y 7, con el fin de producir un homogenado caliente que inicialmente se encuentra en el primer intervalo de temperaturas en el punto de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo. Un fármaco preferente en este procedimiento es el fenofibrato, que presenta un primer intervalo de temperaturas preferente de entre 80°C y aproximadamente 95°C.

Aunque no se conoce por completo, se aprecia que el forzado de un fármaco y de una sustancia activa en superficie, tal como un fosfolípido, bajo condiciones de presión y temperatura elevadas a través de una cámara de microfluidificación puede causar gradientes transitorios de temperatura, siendo exotérmico el procedimiento de microfluidificación y causando un incremento de la temperatura de la suspensión procesada de partículas o emulsiones durante la reducción del tamaño de partícula. Aunque el incremento transitorio de temperatura habitualmente se encuentra controlado por un dispositivo regulador de la temperatura, tal como un intercambiador de calor, resulta posible el establecimiento o la prolongación de la presencia de gradientes transitorios de concentración de fármaco pobremente soluble en agua y estabilizador en el estado de no equilibrio en rápido movimiento del microfluidificador. Los componentes insolubles o pobremente solubles en agua de la formulación (por ejemplo fenofibrato y fosfolípido) pueden solubilizarse forzosamente de modo temporal, quizá a nivel molecular, creando de esta manera un ambiente supersaturado o molecularmente distorsionado que, en el caso de que no se

perturbe, alcanzará nuevamente el equilibrio posteriormente. Se ha planteado que los gradientes transitorios de concentración pueden establecerse en el procedimiento de microfluidificación, en el que se fuerza la introducción de las moléculas de fármaco y estabilizador en un ambiente acuoso, proporcionando una composición y condición de no equilibrio transitoriamente estables aunque nuevas.

5 Los presentes inventores han encontrado que dicho homogenado caliente pueden enfriarse formando un homogenado frío transitoriamente estable o metaestable. El término metaestable se refiere a que, al agitarse o tras el reposo de largo plazo, las partículas transitoriamente estables del homogenado frío se convierten en partículas de mayor tamaño de fármaco cristalizado o precipitado y que pueden mostrar una separación de fases de los  
10 componentes del homogenado respecto del portador acuoso. Por ejemplo, bajo dichas condiciones, el fenofibrato forma un homogenado frío transitoriamente estable o metaestable que tras el reposo o la aplicación de agitación manual, tal como la agitación o remoción, produce cristales de mayor tamaño. Sin embargo, los presentes inventores inesperadamente han encontrado que el tiempo de vida de las partículas transitoriamente estables del homogenado frío pueden extenderse moderadamente mediante el control de las condiciones de enfriamiento. Puede  
15 obtenerse una estabilidad prolongada adicional de las partículas pequeñas mediante la homogeneización posterior en un segundo intervalo de temperaturas que es inferior al punto de fusión del fármaco. Los presente inventores también han encontrado que el número total de pases de volumen de homogeneización utilizados en los procedimientos de homogeneización en caliente y en frío descritos en la presente memoria es sustancialmente menor que el número de pases de volumen necesarios para producir una suspensión de tamaño de partícula de  
20 fármaco comparable partiendo del fármaco en polvo o micronizado que se utilizó para preparar la mezcla indicada en la presente memoria pero homogeneizada mientras se mantenía el fármaco completamente en el estado sólido según los métodos de la técnica anterior.

25 En un aspecto, el tamaño de partícula del homogenado caliente puede medirse utilizando un instrumento basado en la difracción de luz láser, tal como un Malvern Mastersizer Microplus y que se muestra que es inferior a un micrómetro.

30 En el caso de que se realice un intento para recoger el homogenado caliente en un recipiente receptor que no se haya precalentado hasta la primera temperatura, un fármaco pobremente soluble en agua, tal como fenofibrato, precipita inmediatamente respecto del homogenado caliente en forma de un sólido, y en el caso del fenofibrato, en forma de cristales. Esto muy probablemente se relaciona con la agitación de la dispersión transitoriamente estable.

35 En el caso del fenofibrato, el examen microscópico de un homogenado caliente muestra que comprende partículas pequeñas y no cristalinas en suspensión, aunque existe una tendencia a que el fenofibrato cristalice sobre el portaobjetos. Esta rápida cristalización también se observa en el caso de que se recoja el homogenado caliente en un recipiente a temperatura ambiente.

40 Un homogenado frío transitoriamente estable o metaestable puede obtenerse a partir de un homogenado caliente derivado a partir de una mezcla de fármaco y una sustancia activa en superficie, tal como una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso mediante enfriamiento rápido del homogenado claiente bajo condiciones de no agitación desde un primer intervalo de temperaturas a la tpreatura de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo hasta un segundo intervalo de temperaturas inferior al punto de fusión del fármaco, preferentemente hasta el intervalo de entre 1°C y aproximadamente 20°C. En algunos casos, dependiendo de la facilidad con que cristalice el fármaco, bajo condiciones de no agitación el homogenado frío puede conservar partículas pequeñas no cristalinas  
45 muy similares a las detectadas inicialmente en el homogenado caliente. Opcionalmente, el homogenado caliente puede mantenerse en el primer intervalo de temperaturas que es superior al punto de fusión del fármaco, durante un tiempo de mantenimiento anterior al inicio del enfriamiento hasta el segundo intervalo de temperaturas. La agitación durante el periodo de mantenimiento a una temperatura superior al punto de fusión del fármaco no produce la cristalización del fármaco. Sin embargo, la mezcla, tal como mediante agitación del homogenado frío, puede inducir el crecimiento de las partículas y la cristalización y precipitación del fármaco.  
50

55 En particular, en el caso del fenofibrato, los presentes inventores han encontrado que un homogenado frío transitoriamente estable o metaestable puede obtenerse a partir de un homogenado caliente derivado a partir de una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso mediante el enfriamiento rápido del homogenado caliente bajo condiciones de no agitación desde un primer intervalo de temperaturas en la temperatura de fusión del fenofibrato o a una temperatura superior a la misma hasta un segundo intervalo de temperaturas inferior al punto de fusión del fenofibrato, preferentemente en el intervalo de entre 1°C y aproximadamente 20°C. Bajo condiciones de no agitación, el homogenado frío conserva partículas no cristalinas pequeñas muy similares a las detectadas inicialmente en el homogenado caliente. Opcionalmente, el homogenado tratado puede mantenerse  
60 en el primer intervalo de temperaturas, por ejemplo a una temperatura de entre 80°C y 90°C, durante un tiempo de mantenimiento antes del inicio del enfriamiento hasta el segundo intervalo de temperaturas. La agitación durante el periodo de mantenimiento no afecta a la cristalización del fenofibrato.

65 Para determinar un tiempo de mantenimiento mínimo a una temperatura de entre 80°C y 90°C antes de la inducción del enfriamiento para un homogenado caliente que contenía fenofibrato, se varió el tiempo de mantenimiento a intervalos de 15 minutos entre 0 y 60 minutos y el periodo de enfriamiento en un baño a 5°C se mantuvo constante

en 30 minutos desde el inicio del enfriamiento. En estos experimentos los presentes inventores encontraron que los diámetros medios de partícula del homogenado frío eran similares bajo todas las condiciones estudiadas. De esta manera, las muestras de homogenado caliente recién preparadas pueden mantenerse en un primer intervalo de temperaturas durante un periodo de mantenimiento o pueden enfriarse inmediatamente hasta un segundo intervalo de temperaturas tras completarse la primera etapa de homogeneización.

Pueden aplicarse varios métodos de enfriamiento al homogenado caliente que contiene un fármaco pobremente soluble en agua para enfriarlo desde el primer intervalo de temperaturas en el punto de fusión del fármaco o a una temperatura superior al mismo, hasta una temperatura inferior al punto de fusión del fármaco, formando un homogenado frío. Se listan ejemplos de varios métodos y se ilustran con respecto al fenofibrato a continuación.

Método 1: enfriamiento lento en aire ambiente opcionalmente en un recipiente cerrado que excluye oxígeno y aire, permitiendo que el homogenado caliente repose sin agitación y que se enfríe desde una temperatura superior al punto de fusión del fármaco hasta la temperatura ambiente;

Método 2: enfriamiento lento sin agitación desde una temperatura superior al punto de fusión del fármaco, que para el fenofibrato es aproximadamente 85°C en un baño de agua a la temperatura ambiente, que es aproximadamente 15°C a 20°C.

Método 3: enfriamiento lento en etapas a 1 grado centígrado por minuto en un baño de aceite bajo agitación desde una temperatura superior al punto de fusión del fármaco hasta la temperatura ambiente.

Método 4: enfriamiento lento en etapas desde una temperatura superior al punto de fusión del fármaco hasta aproximadamente 20°C menos que el punto de fusión del fármaco, que para el fenofibrato es de entre aproximadamente 85°C y 65°C, seguido del enfriamiento hasta 4°C en un baño de agua isotérmicamente enfriado a 4°C;

Método 5: enfriamiento rápido en un baño de agua isotérmicamente enfriado a 4°C;

Método 6: enfriamiento lento en etapas desde una temperatura superior al punto de fusión del fármaco hasta una temperatura aproximadamente 40°C inferior al punto de fusión del fármaco, que para el fenofibrato es de entre aproximadamente 85°C y aproximadamente 40°C a la velocidad de 1 grado centígrado por minuto.

Para el enfriamiento desde temperaturas inicialmente superiores a 100°C, el homogenado caliente se mantiene en un recipiente presurizado. Tras el enfriamiento, la presión seguidamente puede ajustarse opcionalmente a la ambiente sin agitación del contenido del recipiente, típicamente por medio de una válvula que permite la equalización de las presiones a las condiciones de presión ambiente. Preferentemente se mantiene una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o de argón, en contacto con las formulaciones indicadas en la presente memoria.

Se examinó el efecto de la agitación durante la etapa de enfriamiento para el fenofibrato a título de ejemplo. En algunos estudios, se dejaron muestras sin agitación, mientras que otras se agitaron magnéticamente a 250 rpm utilizando barras de agitación magnética recubiertas con Teflon durante los métodos de enfriamiento. Además, en algunos experimentos, se diluyó homogenado caliente diez veces con portador acuoso adicional que se había calentado hasta la primera temperatura, el homogenado caliente diluido seguidamente se hizo girar para distribuir uniformemente el portador acuoso añadido, y después se enfrió el homogenado caliente diluido.

Las determinaciones del tamaño de partícula se llevaron a cabo con un Malvern Microplus Mastersizer. Las muestras se examinaron entre dos y tres horas después del inicio del enfriamiento. Se expresan los resultados como medias ponderadas según el volumen, o D(4,3). Las muestras también se examinaron microscópicamente bajo luz polarizada brillante utilizando modos tanto en fase como fuera de fase. La luz en fase permite determinar el tamaño de las partículas primarias y detectar los agregados. El examen de fuera de fase proporciona una indicación de la cantidad de cristales formados en la composición. Las partículas cristalinas morfológicamente pequeñas de fenofibrato se distinguen fácilmente de los cristales de fenofibrato grandes.

Al utilizar lipóide E80 al 3% (también denominado en ocasiones E80 posteriormente en la presente memoria) como sustancia fosfolipídica en una preparación de un solo pase de homogeneización de un homogenado caliente que contenía fenofibrato al 10%, se observaron pocas diferencias en las características de las partículas al enfriarlas mediante el método 1 ó 2 (el tamaño de partícula medio a las 3 horas era de 2,42 y 2,96 micrómetros, respectivamente). Las partículas inicialmente eran no cristalinas, esféricas y submicrométricas, aunque aparecieron cristales dentro de las 3 horas posteriores. En contraste, al utilizar lipóide E80 al 3% como sustancia fosfolipídica en una preparación de dos pases de homogeneización de un homogenado caliente que contenía fenofibrato al 10%, se observó inesperadamente un tamaño de partícula menor al enfriar una muestra mediante el método 1 frente a una muestra enfriada mediante el método 2 (0,56 y 1,64 micrómetros, respectivamente, tras 3 horas de enfriamiento). Esta diferencia discrepaba de la observada en homogenados calientes preparados con lípidos saturados, tales como fosfolipón 100H (en ocasiones también denominado 100H posteriormente en la presente memoria) y fosfolipón 90H

(en ocasiones también denominado 90H posteriormente en la presente memoria), al procesarlos en dos pases. En dichas formulaciones, el tamaño de partícula entre 2 y 3 horas después del inicio del enfriamiento era significativamente superior al observado al utilizar lipoide E80. Para los homogenados calientes preparados utilizando fosfolipón 100H al 3% en dos pases y enfriado durante 3 horas según los métodos 1 y 2, los tamaños de partícula medios eran de 14,72 y 10,31 micrómetros, respectivamente. Para los homogenados calientes preparados utilizando fosfolipón 90H al 3% en dos pases y enfriados durante 2 horas según los métodos 1 y 2, los tamaños de partícula medios eran de 6,07 y 5,23 micrómetros, respectivamente. Microscópicamente, los homogenados frío que contenían fosfolipón 100H y fosfolipón 90H consistían de agregados de partículas apareciendo cristales con el tiempo. No se observaron típicamente agregados en las formulaciones de lipoide E80 aunque se produjo crecimiento de cristales con el tiempo.

Inesperadamente se encontró que el incremento de la tasa de enfriamiento en ausencia de agitación producía homogenados fríos que mantenían partículas pequeñas que contenían el fármaco pobremente soluble en agua fenofibrato en mayor grado que los producidos mediante métodos de enfriamiento lento. Lo anterior es especialmente cierto al utilizar lipoide E80 como la sustancia fosfolipídica. Por ejemplo, al enfriar mediante el método 5 (enfriamiento rápido) una muestra de homogenado caliente preparada a partir de lipoide E80 al 3% a modo de sustancia activa en superficie y fenofibrato al 10% en dos pases de homogeneización, y compararla con una muestra bajo enfriamiento de homogenado caliente de la misma composición enfriada según los métodos 1 ó 2 (enfriamiento lento), el tamaño de partícula a las 3 horas para el enfriamiento rápido fue de 0,63 micrómetros, frente a 0,76 micrómetros con enfriamiento lento.

Para las muestras no sometidas a agitación, se pudieron observar incrementos mínimos del tamaño de partícula en todos los métodos de enfriamiento, mientras que bajo condiciones de agitación, pudo observarse cristalización o precipitación o aglomeración sustancial del fármaco pobremente soluble en agua. Por ejemplo, para muestras no sometidas a agitación que contenían fenofibrato, se observaron incrementos mínimos del tamaño de partícula con todos los métodos de enfriamiento. En contraste, bajo condiciones de agitación, se observó una cristalización sustancial de fenofibrato para todos los métodos de enfriamiento. Para las muestras enfriadas en un procedimiento por etapas lento, se produjo crecimiento de cristales a temperaturas aproximadamente 20°C inferiores al punto de fusión del fármaco, es decir, para el fenofibrato a menos de aproximadamente 60°C.

Puede observarse que la energía proporcionada al homogenado frío mediante agitación mecánica, por ejemplo utilizando una barra de agitación o espátula no resultó suficiente para proporcionar estabilidad a las partículas del homogenado frío. Para resultar efectivo, un procedimiento de estabilización energética de partículas debe proporcionar suficiente energía a las partículas del homogenado frío para convertir un homogenado transitoriamente estable en una dispersión de partículas de vida más prolongada. En caso contrario, se producirán partículas indeseablemente grandes a partir del homogenado frío transitoriamente estable. Entre los procedimientos preferentes de estabilización energética de partículas se incluyen la sonicación y la homogeneización. Un procedimiento más preferente de estabilización energética de partículas es la homogeneización. Se cree que debe aplicarse suficiente energía a las partículas para modificar algún aspecto de la composición de las partículas que, aunque en la actualidad se desconoce, podría relacionarse con una reducción adicional del tamaño de las partículas en presencia de una sustancia activa en superficie o la reorganización de las moléculas de fármaco y/o de sustancia activa en superficie en o sobre la superficie de la partícula, u otros fenómenos.

Las formulaciones orales de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con sustancia fosfolipídica activa en superficie y preparada mediante homogeneización o microfluidificación u homogenado por fusión en caliente o sonicación proporcionan una reducción inesperada del efecto de los alimentos sobre la incorporación del fenofibrato al comparar las condiciones de ayuno con las de alimentación.

La dilución del homogenado caliente en diez veces con portador acuoso caliente adicional se encontró inesperadamente que presentaba un efecto beneficioso sobre el tamaño de partículas al enfriarlas. Los resultados para el fenofibrato a título de ejemplo se muestran en la Tabla 2. Observar las dos últimas filas de la Tabla 2, que muestran que el tamaño de partícula de una suspensión diluida de fenofibrato es menor que el de la suspensión no diluida.

Tabla 2. Efecto de la dilución con portador acuoso sobre los tamaño de partículas enfriadas, en micrómetros, de homogenado frío que contiene fenofibrato al 10% y fosfolípido al 3%						
Fosfolípido (un pase)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Método de enfriamiento (tiempo de enfriamiento)	1 (3h)	2 (3h)	1 (3h)	2 (3h)	1 (2h)	2 (2h)
Tamaño de partícula medio no diluido	2,42	2,96	11,46	9,71	4,83	4,12
Tamaño de partícula medio diluido	1,84	1,69	3,29	3,77	2,17	2,73

Habitualmente puede conseguirse un homogenado frío que presente un tamaño de partícula inferior a 1 micrómetro sometiendo el homogenado caliente que contiene fármaco fundido a múltiples pases de homogeneización previamente al enfriamiento rápido. El efecto de la homogeneización múltiple es producir partículas de menor tamaño, pero el efecto de reducción del tamaño no es lineal y muestra tasa de retorno decrecientes, es decir, el tamaño de partícula medio se reduce no linealmente a medida que se incrementa el número de pases.

En el caso del fenofibrato, también se encontró que el incremento del número de pases de homogeneización en caliente de uno a dos seguido de enfriamiento producía un homogenado frío con un tamaño de partícula menor con lipoide E80 pero no con fosfolipón 100H o con fosfolipón 90H. Por ejemplo, 3 horas después del enfriamiento, una muestra de homogenado frío que contenía fenofibrato preparado según el método 1 presentaba un tamaño de partícula de 0,56 micrómetros al someter el homogenado caliente precursor a dos pases de homogeneización, comparado con un tamaño de partícula de 2,42 micrómetros al someter el homogenado caliente precursor a un pase de homogeneización. Tras someter un homogenado caliente a 10 pases de homogeneización, el homogenado frío presentaba un tamaño de partícula de 0,29 micrómetros. Se encontró generalmente que podía conseguirse un homogenado frío con un tamaño de partícula de aproximadamente 0,3 micrómetros a partir de homogenado caliente que había sido sometido a por lo menos 5 pases de homogeneización. La homogeneización adicional produjo partículas de menor tamaño, pero a tasas decrecientes en cada pase de volumen. Por ejemplo, podían conseguirse partículas de tan solo 0,05 micrómetros bajo condiciones de homogeneización. Los resultados para uno y dos pases de volumen de homogeneización como función del fosfolípido se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Diferentes entre uno y dos pases de homogeneización en caliente sobre los tamaños de partículas frías, en micrómetros, de homogenados calientes que contenían fenofibrato al 10% y fosfolípido al 3%.						
Fosfolípido (nº de pases)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Método de enfriamiento (tiempo de enfriamiento)	1 (3h)	2 (3h)	1 (3h)	2 (3h)	1 (2h)	2 (2h)
Tamaño de partícula medio con un pase	2,42	2,96	11,46	9,71	4,83	4,12
Tamaño de partícula medio con dos pases	0,56	1,64	14,72	10,31	6,07	5,23

Los presentes inventores también ha encontrado que el tamaño de partícula dependiente de los pases del homogenado frío puede ser una función de la proporción de las concentraciones de sustancia activa en superficie y de fármaco. Por ejemplo, un homogenado caliente preparado utilizando lipoide E80 al 3% como la sustancia activa en superficie y fenofibrato al 10% como el fármaco y sometido a 10 pases de homogeneización produjo un homogenado frío mediante el método 6 que presentaban un tamaño de partícula de 0,35 micrómetros, mientras que un homogenado caliente preparado utilizando lipoide E80 al 10% como la sustancia activa en superficie y fenofibrato al 10% como el fármaco y sometido a 10 pases de homogeneización produjo un homogenado frío mediante el método 6 que presentaba un tamaño de partícula de 1,3 micrómetros.

Además, al preparar un homogenado caliente utilizando fosfolipón 100H al 3% como la sustancia activa en superficie y fenofibrato al 10% como el fármaco, sometido a 10 pases de homogeneización y enfriados, se produjo un homogenado frío mediante el método 5 que presentaba un tamaño de partícula de 1,45 micrómetros. Además, al preparar un homogenado caliente utilizando fosfolipón 100H al 3 % como la sustancia activa en superficie y fenofibrato al 10% como el fármaco, sometido a 10 pases de homogeneización y enfriados, se produjo un homogenado frío mediante el método 5 que presentaba un tamaño de partícula de 1,3 micrómetros.

El enfriamiento rápido de los homogenados calientes en un baño a 4°C bajo condiciones de no agitación produjo homogenados fríos con un cambio mínimo de morfología y de tamaño de partícula respecto al observado en los homogenados calientes previamente al enfriamiento. Por ejemplo, los presentes inventores han descubierto que el enfriamiento rápido de los homogenados calientes que contienen un fosfolípido como la sustancia activa en superficie y fenofibrato como el fármaco en un baño a 4°C bajo condiciones de no agitación produjo homogenados fríos no cristalinos con cambios mínimos de morfología y de tamaño de partícula respecto a lo observado en los homogenados calientes previamente al enfriamiento. Al mantener muestras de homogenado caliente a 80°C durante como máximo una hora y después enfriarlas para formar homogenados fríos que se mantuvieron durante 30 minutos a 5°C, no pudieron detectarse diferencias de tamaño de partícula durante el tiempo que se mantuvo el homogenado caliente a 80°C previamente al enfriamiento. Para una velocidad de procesamiento óptima, las muestras recién preparadas de homogenado caliente pueden enfriarse desde el primer intervalo de temperaturas hasta un segundo intervalo de temperaturas inmediatamente después de un número adecuado de pases de homogeneización, tal como cinco pases de homogeneización en caliente, proporcionando homogenados fríos. Sin embargo, los homogenados fríos preparados de esta manera aparentemente eran transitoriamente estables o metaestables hacia la formación de cristales de fármaco que podían crecer en tamaño y precipitar de la suspensión del homogenado frío en el caso de que se dejaran en reposo. La formación de partículas y cristales de mayor tamaño se incrementaba al

perturbar el homogenado frío, por ejemplo mediante remoción o agitación.

Preferentemente, el tamaño de partícula medio de las micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido era inferior a 10 micrómetros, más preferentemente inferior a 5 micrómetros, todavía más preferentemente inferior a 4 micrómetros, todavía más preferentemente inferior a 3 micrómetros, todavía más preferentemente inferior a 2 micrómetros, y todavía más preferentemente inferior a 1 micrómetro. Las micropartículas menores de aproximadamente 0,5 micrómetros resultan especialmente preferentes.

Pueden añadirse agentes volumétricos o excipientes de agente volumétrico, en forma de sólidos o en soluciones de portador acuoso a la mezcla de fármaco y sustancia activa en superficie en un portador acuoso en el procedimiento descrito en la presente memoria.

Se define agente volumétrico en la presente memoria como compuesto que resulta útil como asistente de redispersión de partículas pequeñas secas en una suspensión, tal como una suspensión acuosa. Entre los agentes volumétricos adecuados se incluyen compuestos hidrofílicos de peso molecular relativamente bajo (inferior a 50.000) que contienen hidroxilos, tales como monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, sacarosa, rafinosa, lactosa, manitol, sorbitol, trehalosa, glicerol, dextrosa, maltodextrina, fructosa, azúcares, pentosas, hexosas, xilitol y mezclas de los mismos.

Opcionalmente, los agentes volumétricos pueden incluir uno o más aminoácidos, preferentemente aminoácidos naturales o esenciales, proteínas, péptidos, vitaminas tales como la vitamina A, la vitamina C (ácido ascórbico), el ácido cítrico, la celulosa y la celulosa modificada aceptable para la utilización farmacéutica o alimentaria, tal como carboximetilcelulosa y sales de la misma, albúmina, aspartamo, povidona, crospovidona, croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) y sales relacionadas, fosfolípidos adicionales tales como lecitina de huevo, sales de magnesio tales como estearato de magnesio, carbonato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, trisilicato de magnesio; maltodextrina-polietilenglicol, surfactantes plurónicos, ésteres de polietilenglicol aceptables para la utilización farmacéutica, éteres de polietilenglicol aceptables para la utilización farmacéutica, polimetacrilatos aceptables para la utilización farmacéutica, alcohol polivinílico aceptable para la utilización farmacéutica, acetato de polivinilo y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado aceptable para la utilización farmacéutica, sacarina, sacarina sódica, sorbato potásico, dióxido de silicio, laurilsulfato sódico, sorbitol, almidón y almidón modificado, ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido alginico, ácido láctico, ácido edético y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, saborizantes farmacéuticamente aceptables, agentes colorantes farmacéuticamente aceptables, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diglicéridos y triglicéridos farmacéuticamente aceptables, ácidos grasos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido oleico, ácido esteárico, ácido palmítico y ácido mirístico, ésteres de sorbitán de ácido graso, surfactantes Tween, surfactantes de PEG-aceite de ricino, ácidos grasos omega-3 y las sales de los mismos, y mezclas de los mismos. Estos agentes volumétricos pueden añadirse en cantidades de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 60% en peso a unos polvos secos y después conformarse en tabletas o cápsulas o polvos o formas de dosificación granuladas.

En otro aspecto, los agentes volumétricos, tales como los listados en la presente memoria, pueden añadirse como excipientes a las partículas estabilizadas indicadas en la presente memoria, en suspensión o en forma de polvos secos, y después mezclarse uniformemente y conformarse en formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, polvos y suspensiones de partículas.

En un aspecto, los agentes volumétricos resultan útiles como protectores en un procedimiento de secado, tal como crioprotectores en un procedimiento de liofilización o como aditivos en un procedimiento de secado por pulverización o en un procedimiento de evaporación, evitando o reduciendo sustancialmente la fusión de partículas, la combianción, la degradación de la suspensión y la aglomeración durante el secado, y asistiendo en la resuspensión de las partículas a partir de un estado seco. Las partículas pequeñas secas que contienen un fármaco pobremente soluble en agua pueden producirse en forma de, por ejemplo, un liofilizado seco que es un sólido producido a partir de una dispersión fría de partículas mediante un procedimiento de congelación del portador acuoso en un sólido, comprendiendo una dispersión en hielo y la posterior eliminación del agua mediante sublimación del hielo bajo presión reducida. Los agentes volumétricos también pueden reducir o deprimir el punto de congelación de las composiciones acuosas en las que se disuelven total o parcialmente. Los agentes volumétricos también pueden facilitar la redispersión de las partículas estabilizadas con fosfolípido mediante la disolución e hidratación y liberación de las partículas, particularmente en el tracto gastrointestinal de una persona que ha ingerido una forma de dosificación de fenofibrato para la utilización en la presente invención.

Los agentes volumétricos pueden añadirse en cantidades de entre 0,1% y aproximadamente 50% p/p o más dependiendo de la utilización pretendida. Pueden añadirse cantidades adicionales de agentes volumétricos a las micropartículas estabilizadas con fosfolípido después de su preparación en forma de una suspensión, por ejemplo previamente a una etapa de secado, tal como una etapa de secado por pulverización o una etapa de liofilización, o después de que se hayan secado o se hayan secado sustancialmente. La mezcla de agentes volumétricos a micropartículas secas o sustancialmente secas puede llevarse a cabo mediante la mezcla de los ingredientes o mediante la adición de uno o más agentes volumétricos a las micropartículas o viceversa, y posteriormente



mezclando uniformemente el ingrediente. Alternativamente, las micropartículas pueden resuspenderse en un líquido o fluido, tal como un fluido acuoso, y mezclarse con agentes volumétricos, tales como soluciones, suspensiones o en forma de sustancias secas, y el líquido o fluido posteriormente puede ser eliminado. Dependiendo del uso pretendido y de la formulación final y forma de dosificación, pueden añadirse agentes volumétricos tales como monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, sacarosa, rafinosa, lactosa, manitol, sorbitol, trehalosa, glicerol, dextrosa, maltodextrosa, fructosa, azúcares, pentosas, hexoasas, xilitol y mezclas de los mismos, en cantidades de entre aproximadamente 0,1% y hasta su límite de solubilidad en este aspecto. Un intervalo preferente de dichos ingredientes proporciona entre aproximadamente 1% y aproximadamente 90% de una forma de dosificación tableta o cápsula. Un intervalo preferente para el ingrediente activo, un fibrato tal como fenofibrato, en una tableta es de entre 10% y aproximadamente 90% en peso de la tableta, siendo un intervalo más preferente de entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60%.

Tal como se describe en la presente memoria, las micropartículas estabilizadas con fosfolípido pueden pulverizarse sobre la superficie de un agente volumétrico, por ejemplo en el caso de que el agente volumétrico se encuentre en forma de una partícula o perla, puede recubrirse la superficie de la partícula o perla de agente volumétrico por pulverización con una suspensión de micropartículas estabilizadas con fosfolípido que opcionalmente contengan agente volumétrico disuelto o suspendido, con el fin de crear una capa y opcionalmente una multicapa, derivada del recubrimiento por pulverización repetido.

Entre los agentes volumétricos preferentes se incluyen manitol, trehalosa, sacarosa, sorbitol y mezclas de los mismos. Los niveles preferentes de dichos agentes volumétricos en la mezcla se encuentran comprendidos entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% p/p, y más preferentemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 25% p/p.

Las micropartículas estabilizadas con fosfolípido que muestran una reducción sustancial del efecto de los alimentos tal como se describe en la presente invención pueden utilizarse en varias formas de dosificación. Resultan particularmente útiles las formas de dosificación dadas a conocer en la patente WO n° 00/30616.

Pueden añadirse agentes volumétricos a la mezcla, a la suspensión caliente, al homogenado caliente, al homogenado frío, a la dispersión fría y a las partículas secas. Pueden añadirse en forma de sólidos o de líquidos o de soluciones en portador acuoso.

Se examinó la estabilidad de las formulaciones de homogenado frío con respecto al efecto de la adición de un agente volumétrico o de una combinación de agentes volumétricos. Al añadir agentes volumétricos en forma de sólidos o líquidos a mezclas calientes de fenofibrato y sustancia fosfolípida a modo de sustancia activa en superficie en un portador acuoso, y procesarlas, por ejemplo mediante 10 pases de homogeneización en caliente a 80°C y posteriormente enfriamiento en un baño de agua a 4°C, las estimaciones del tamaño de las partículas sugirieron que, con la excepción del agente volumétrico sacarosa (10%), se había producido un incremento pequeño de las mediciones de diámetro medio de partícula durante un periodo de 2 horas. Sin embargo, las observaciones microscópicas revelaron la presencia de un número significativo de cristales grandes tras la etapa de enfriamiento. La adición de solución tamponadora caliente diluida 2 veces que podía contener o no agentes volumétricos a las formulaciones procesadas causó un gran incremento del diámetro medio de partícula. Esto se atribuyó según el examen microscópico a la agregación de las partículas, además de la presencia de cristales grandes.

Al añadir trehalosa a una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolípida en un portador acuoso, al remover se detectaron cristales, indicando que la trehalosa no estabilizaba estas formulaciones metaestables con respecto a la formación de cristales y la precipitación. Se añadieron PVP17 y glicerol a los homogenados calientes, y en ambos casos se observó crecimiento de los cristales microscópicamente bajo condiciones de agitación. Al añadir glicerol solo o glicerol y trehalosa a la mezcla y después homogeneizar, los resultados de experimentos de agitación nuevamente demostraron que estas formulaciones eran inestables, observándose cristalización extensiva durante el tiempo. De esta manera, la adición de agentes volumétricos o PVP a la mezcla o al homogenado caliente no resultó en la estabilización de la formulación metaestable bajo condiciones de agitación.

Aunque un homogenado frío puede ser inestable con respecto a la agitación, tal como la remoción o la agitación manual, los presentes inventores inesperadamente han encontrado que un homogenado frío puede transformarse en una dispersión fría más estable mediante la aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas aplicado en un segundo intervalo de temperaturas y en un segundo intervalo de presiones.

Por ejemplo, aunque se encontró que los homogenados fríos anteriormente indicados de fenofibrato eran inestables con respecto a la agitación, tal como la remoción o la agitación manual, que condujo a la formación de cristales de fenofibrato, los presentes inventores encontraron que el homogenado frío podía transformarse en una dispersión fría más estable mediante la aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas en el segundo intervalo de temperaturas y en un segundo intervalo de presiones.

Entre los ejemplos de procedimientos adecuados de estabilización energética de las partículas se incluyen la homogeneización, la microfluidificación y la sonicación. La microfluidificación se considera generalmente un método

de homogeneización. La microfluidificación del fenofibrato en presencia de un agente estabilizador fosfolípido produce una nueva composición que, al formularse en una forma de dosificación adecuada como sólido seco opcionalmente en presencia de uno o más excipientes, tales como sacarosa, sorbitol, trehalosa, Tween 80, manitol, otros azúcares y almidón, y similares, proporciona una nueva forma de dosificación oral del fármaco que, al ser ingerida por un paciente en ayuno o alimentado, muestra una incorporación diferencial del fármaco por parte del paciente en ayuno de por lo menos 80% de la cantidad de AUC del fármaco incorporada por un paciente alimentado con una comida rica en grasas. La reducción inesperada y sustancial del efecto de los alimentos sobre la incorporación de fármaco por parte de pacientes en ayuno y alimentados resulta útil en la prescripción del fármaco a un paciente sometido a tratamiento en el aspecto de que el paciente recibirá niveles comparables y terapéuticamente útiles del fármaco con independencia de si el paciente se alimenta o se somete a ayuno.

El mecanismo de evitación del efecto de los alimentos en un paciente en el que se ha administrado la forma de administración de fibrato en la presente invención no se entiende por completo, pero puede postularse que el fosfolípido se encuentra implicado de modo único en varios aspectos que han conducido a este nuevo descubrimiento. Por ejemplo, el fosfolípido se encuentra implicado en la estabilización de las partículas de fibrato durante su formación y manipulación durante la formación de la forma de dosificación; el fosfolípido se encuentra implicado en la reconstitución y estabilización continua de las partículas durante la desintegración de la forma de dosificación oral *in vivo*, y el fosfolípido quizá se encuentra implicado en un mecanismo que conduce a la disolución de las partículas *in vivo* y/o a la incorporación del fármaco en la sangre, por ejemplo la asociación molecular entre fosfolípido y fármaco y otra sustancia *in vivo* en algún tipo de mecanismo de transporte.

En un aspecto, las partículas de un homogenado caliente que contiene un fármaco pobremente soluble pueden ser no cristalinas, mientras que las partículas de la dispersión fría producidas como resultado de la aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas pueden ser cristalinas. Aunque la agitación puede inducir un crecimiento significativo de las partículas en un homogenado frío, la agitación no induce un crecimiento significativo de las partículas en una dispersión fría formada a partir del homogenado frío. La dispersión fría producida de esta manera es más robusta frente al crecimiento de partículas que el homogenado frío. Las partículas de dispersión fría preferentemente se encuentran en el intervalo micrométrico y submicrométrico. Dependiendo del número de etapas de procesamiento de estabilización, es decir los pases de volumen, utilizados en la preparación de la dispersión fría, ésta también puede comprender agregados débilmente asociados de partículas que pueden romperse fácilmente o dispersarse o desagregarse mediante agitación de la dispersión. Preferentemente, un incremento del número de etapas de procesamiento de 1 hasta un intervalo de entre 5 y 20, preferentemente de entre 10 y 20, puede producir un número menor de agregados más fácilmente dispersados. La inestabilidad de la formulación frente a la agitación puede incrementarse como resultado del procedimiento de estabilización energética de las partículas.

Microscópicamente, en el caso del fenofibrato a título de ejemplo de un fármaco pobremente soluble, las partículas del homogenado caliente son no cristalinas, mientras que las partículas de la dispersión fría producidas como resultado de la aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas son cristalinas. Resulta importante que, aunque la agitación puede inducir un crecimiento significativo de las partículas en un homogenado frío, la agitación no induce un crecimiento significativo de las partículas en una dispersión fría formada a partir del homogenado frío. La dispersión fría producida de esta manera es más robusta frente al crecimiento de partículas que el homogenado frío. Una posible explicación es que el número de sitios de nucleación para la formación de cristales del fármaco pobremente soluble se incrementa sustancialmente mediante la aplicación de un procedimiento de estabilización energética de las partículas, tal como la microfluidificación, en presencia de una sustancia activa en superficie, dando lugar a partículas cristalinas pequeñas estables en el intervalo micrométrico y submicrométrico.

Un procedimiento preferente de estabilización energética de las partículas es la microfluidificación, por ejemplo utilizando un aparato Microfluidix M110EH. La microfluidificación puede llevarse a cabo utilizando entre 1 y 20 pases de volumen, preferentemente entre 2 y 20 pases de volumen, más preferentemente entre 5 y 20 pases de volumen, y todavía más preferentemente entre 10 y 20 pases de volumen. La microfluidificación puede llevarse a cabo en modo continuo o en modo por lotes. Un segundo intervalo de temperaturas preferente es el segundo intervalo de temperaturas utilizado para la preparación del homogenado frío y preferentemente es de entre 1°C y 40°C, más preferentemente de entre 4°C y 20°C, y todavía más preferentemente de entre 4°C y 15°C. Un intervalo de presiones útil para la preparación de la dispersión fría es un segundo intervalo de presiones que es de entre 2.000 y aproximadamente 30.000 psi, preferentemente de entre 5.000 y aproximadamente 20.000 psi, y todavía más preferentemente de entre 5.000 y 18.000 psi.

Microscópicamente, en el caso del fenofibrato a título de ejemplo, la dispersión fría es una suspensión de partículas cristalinas de fenofibrato. Dependiendo directamente del número de etapas de procesamiento de estabilización o pases de volumen utilizados en la preparación de la dispersión fría, ésta también puede comprender agregados débilmente asociados de partículas cristalinas de fenofibrato que pueden romperse fácilmente o dispersarse o desagregarse mediante agitación de la suspensión.

La figura 1 es una comparación al microscopio óptico de fenofibrato microfluidizado con fenofibrato micronizado y composiciones de fenofibrato preparadas en presencia de almidón. En la figura 1(A), los cristales de fenofibrato 20 y

los dominios de almidón 10 son grandes con respecto a la escala de 100 micrómetros. En la figura 1(B), el fenofibrato micronizado 40 en el círculo se observa que no presenta un tamaño uniforme ni se encuentra dispersado uniformemente y las partículas se asocian al dominio de almidón 30. En la figura 1(C), las partículas de fenofibrato microfluidificadas en el círculo 40 que han sido estabilizadas con fosfolípido se encuentran distribuidas uniformemente, con un tamaño medio menor que el fenofibrato micronizado de la figura 1(B).

Una reducción del diámetro medio de las partículas de la dispersión fría puede conseguirse mediante el incremento del número de pases de volumen durante la etapa de homogeneización en frío. Por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 4 para una formulación derivada de una mezcla de lipóide E80 al 3% como sustancia activa en superficie y fenofibrato al 10% como fármaco pobremente soluble en agua procesada en primer lugar en 10 pases de volumen para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco, enfriado según el método 5 para formar un homogenado frío transitoriamente estable que contenía el fármaco, y después microfluidificado en 2 a 10 pases de volumen para formar una dispersión fría de partículas pequeñas que contenía el fármaco, el diámetro medio observado era de entre 0,26 y 0,54 micrómetros como homogenado frío antes de pasar por un procedimiento de estabilización energética de las partículas, 1,45 micrómetros como dispersión fría procesada en 2 pases de volumen, y 0,9 micrómetros al procesarla en 10 pases de volumen. Inesperadamente, la inestabilidad de la formulación frente a la agitación se incrementó drásticamente como resultado del procedimiento de estabilización energética de las partículas. Sin el procedimiento adicional de estabilización energética de las partículas, se incrementó el tamaño medio de las partículas del homogenado frío en dos órdenes de magnitud bajo agitación durante 30 minutos. Sin embargo, tras la aplicación del procedimiento de estabilización energética de las partículas, el tamaño medio de las mismas no se incrementó sustancialmente con la agitación durante un máximo de 24 horas. Además, el tamaño de partícula medio de la dispersión fría era menor y siguió siendo menor hasta durante 5 días al procesar la formulación en 10 pases de volumen.

Tabla 4. Cambios del tamaño de partícula de homogenado y dispersión fríos			
A partir de una mezcla de fenofibrato al 10%, lipóide E80 al 3% como sustancia activa en superficie en tampón fosfato 10 mM a pH 8. La temperatura de almacenamiento era de 4°C.			
	Tiempo (minutos)	Tamaño medio sin agitación (micrómetros)	Tamaño medio bajo agitación (micrómetros)
Homogenado frío (10 pases de volumen)	0	0,26	0,26
	30	0,26	14,22
	60	0,54	9,44
Homogenado frío (2 pases de volumen)	0	1,45	1,45
	30	1,45	1,29
	60	1,37	1,37
	1.440	no medido	1,12
Homogenado frío (10 pases de volumen)	0	0,87	no medido
	1.140	0,93	no medido
	5.700	0,97	no medido

Al sustituir el lipóide E80 de lecitina de huevo por fosfolipón H100, el tamaño de las partículas del homogenado frío era superior tras los 10 pases que con equivalente de lipóide E80 (2,3 micrómetros frente a 0,3 micrómetros, respectivamente). Además, tras el procesamiento para formar una dispersión fría de partículas pequeñas que contenían el fármaco, se detectó un incremento relativo adicional del tamaño de partícula de la dispersión fría. Lo anterior puede atribuirse a la agregación de las partículas primarias. Para tanto la formulación de lipóide E80 como la de fosfolipón H100, los tamaños de agregado pudieron reducirse durante el tiempo mediante agitación.

El análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM) de dispersiones frías preparado originalmente a partir de fenofibrato y un fosfolípido como sustancia activa en superficie en la mezcla y mediante 10 pases de volumen reveló que existían en forma de partículas cristalinas individuales, cada una de aproximadamente 1 micrómetro de diámetro medio. Las dispersiones frías eran comparables a las formulaciones microfluidificadas de fosfolípido y fenofibrato que pueden prepararse mediante microfluidificación a una temperatura inferior al punto de fusión del fenofibrato, tal como mediante la tecnología IDD-P™ desarrollado por RTP Pharma Inc. tal como se describe en la patente US nº 5.091.187. Sin embargo, para conseguir una reducción similar del tamaño de partícula en torno a un tamaño medio sin fundir el fármaco en primer lugar puede requerir un número sustancialmente mayor de pases de volumen de microfluidificación, por ejemplo de incluso 200 pases a aproximadamente 18.000 psi. Además, la distribución de los tamaños de partícula es más estrecha que al utilizar el método de fusión en caliente.

Puede utilizarse más de una sustancia activa en superficie para la preparación de formulaciones para la utilización

en la presente invención. Puede resultar necesaria por lo menos una sustancia activa en superficie para preparar la mezcla inicial, y en un aspecto puede resultar suficiente la preparación de posteriores suspensiones calientes, homogenados calientes, homogenados frío, dispersiones frías y partículas secas preparadas tal como se describe en la presente memoria. En otro aspecto, puede añadirse una o más sustancias activas en superficie a la mezcla, suspensión caliente, homogenado caliente, homogenado frío y dispersión fría indicadas en la presente memoria. Dichas adiciones pueden llevarse a cabo en una etapa individual del procedimiento o en más de una etapa del procedimiento. Por ejemplo, puede añadirse un segundo agente activo en superficie a la mezcla o a la suspensión caliente, y pueden añadirse cantidades adicionales del segundo agente activo en superficie o de un tercer agente activo en superficie al homogenado frío o a la suspensión fría o incluso a las partículas pequeñas secas preparadas tal como se describe en la presente memoria.

La concentración total de una o más sustancias activas en superficie añadidas a las formulaciones preparadas tal como se describe en la presente memoria puede encontrarse comprendida en el intervalo de entre 0,1% y 50%, preferentemente de entre 0,2% y 20%, y más preferentemente de entre 0,5% y 10%.

Pueden añadirse agentes volumétricos a la mezcla, al homogenado caliente, al homogenado frío y a la dispersión fría. Pueden añadirse agentes volumétricos en forma de sólidos, mezclas, soluciones en portador acuoso, y en combinaciones de sólidos y suspensiones. Pueden añadirse agentes volumétricos al inicio o al final de las etapas que conducen a la formación de un homogenado caliente, homogenado frío y dispersión fría, y pueden añadirse en más de una etapa del procedimiento. La cantidad de agentes volumétricos totales que pueden añadirse se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50%, preferentemente entre 1% y aproximadamente 25%, y más preferentemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 20%. Los agentes volumétricos pueden añadirse como agentes individuales a estos niveles o en combinación, de manera que la cantidad total de agente volumétrico se encuentre dentro de dichos niveles.

La adición de una diversidad de agentes volumétricos en diferentes etapas del procedimiento indicadas en la presente memoria no produce un incremento sustancial del diámetro medio de partícula de una dispersión fría durante un periodo de tiempo, tal como durante 24 horas. Por ejemplo, al añadir los agentes volumétricos sorbitol (al 5%) y sacarosa (al 10%) a una mezcla de lipóide E80 al 3% y fenofibrato al 10%, y se procesó la formulación en 10 pases para formar un homogenado frío y en 10 pases para formar una dispersión fría de partículas pequeñas que contienen el fármaco, el tamaño de partícula de la dispersión fría (0,97 micrómetros) era muy similar al de una composición análoga de la formulación (es decir, 0,91 micrómetros) en la que se habían añadido los mismos agentes volumétricos tras la formación de la dispersión fría.

La homogeneización del homogenado frío que contiene el fármaco puede llevarse a cabo con equipos adecuados para dicho procedimiento. Entre los equipos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, equipos de homogeneización de alta presión disponibles comercialmente, tales como APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 ó C50, MFIC microfluidificador M110EH, y otros microfluidificadores y homogeneizadores. La homogeneización también puede llevarse a cabo utilizando mezcladores y molinos mecánicos de alto cizallamiento o de cizallamiento ultraelevado, y mezcladores con propulsores que proporcionan suficiente turbulencia o transferencia energética a las partículas para formar partículas pequeñas estables. El aparato se enfría para mantener el homogenado frío y la dispersión fría en el segundo intervalo de temperaturas. El enfriamiento puede llevarse a cabo mediante la utilización de un baño de aire frío, un baño de fluido frío, tal como un baño de agua o de hielo/agua, o un intercambiador de calor adecuado que se enfrí y se mantiene en el segundo intervalo de temperaturas o a una temperatura inferior al mismo que es inferior al punto de fusión del fármaco.

En una etapa final del procedimiento de preparación de fenofibrato microparticulado, la dispersión fría puede secarse, proporcionando partículas pequeñas secas que contienen el fármaco pobremente soluble. El secado puede llevarse a cabo utilizando varios métodos comúnmente conocidos, por ejemplo mediante secado por pulverización, liofilización y evaporación. Preferentemente se encuentra presente uno o más agentes volumétricos en la formulación sometida a secado.

Al llevar a cabo el secado mediante pulverización, la dispersión fría se alimenta al secador por pulverización en forma de líquido, preferentemente a una temperatura en el segundo intervalo de temperaturas y preferentemente en forma de dispersión que comprende uno o más agentes volumétricos. En un aspecto, un agente volumétrico preferente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de manitol, sacarosa, trehalosa, sorbitol y mezclas de los mismos. Pueden añadirse excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como Ac-Di-Sol y Cab-O-Sil, a la dispersión fría previamente al secado por pulverización.

El secado por pulverización de una dispersión fría puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos de la técnica utilizando un aparato de secado por pulverización disponible comercialmente, tal como el secador por pulverización LabPlant SD05 o utilizando un aparato de secado por pulverización a mayor escala. Preferentemente, se utiliza aire seco o aire seco sin oxígeno o nitrógeno u otro gas seco no reactivo no oxidante durante el secado por pulverización. El nivel de humedad en los polvos secados por pulverización aislados que se obtienen como producto inicial en el procedimiento de secado por pulverización preferentemente es inferior a 3%, más preferentemente inferior a 2%, y todavía más preferentemente inferior a 1%. El nivel de humedad puede medirse mediante el método

de Karl Fisher.

En el caso de que se lleve a cabo el secado mediante evaporación, el portador acuoso de la dispersión fría puede mantenerse en forma de líquido y eliminarse el agua bajo presión reducida y con aplicación de suficiente calor para mantener por lo menos cierta cantidad, y preferentemente la totalidad, del portador acuoso en la dispersión fría que se está secando en el estado líquido hasta su secado.

En el caso de que el secado se lleve a cabo mediante liofilización, el portador acuoso de la dispersión fría se congela y se liofiliza bajo presión reducida y se aplica calor en la suspensión congelada para proporcionar un liofilizado seco que comprende partículas pequeñas que contienen fármaco pobremente soluble. La congelación y la liofilización preferentemente se llevan a cabo en un congelador convencional, por ejemplo en un secador por congelación Unitop de Virtis Corporation utilizando técnicas convencionales. La liofilización puede llevarse a cabo en dispersiones frías añadidas a bandejas o en dispersiones frías añadidas a viales, por ejemplo en viales de 2 ó 10 ml. Pueden añadirse agentes volumétricos a la formulación para facilitar la reconstitución del liofilizado. En una realización preferente, los agentes volumétricos pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de manitol, sacarosa, sorbitol, trehalosa y combinaciones de los mismos. La cantidad de agente volumétrico presente en la formulación puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50% o más. En una realización preferente, la cantidad de agente volumétrico puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 2% y aproximadamente 20%, y en una realización más preferente, la cantidad de agente volumétrico puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 3% y aproximadamente 15%.

En un aspecto, el material seco puede comprender partículas estabilizadas con fosfolípido en un agente volumétrico que es sustancialmente amorfo. Por ejemplo, el material seco puede comprender partículas estabilizadas con fosfolípido de fenofibrato en sacarosa sustancialmente amorfa, en manitol sustancialmente amorfo, en lactosa sustancialmente amorfa, en una mezcla sustancialmente amorfa de sacarosa y rafinosa, en una mezcla sustancialmente amorfa de sacarosa y sorbitol, en una mezcla sustancialmente amorfa de sacarosa y rafinosa y sorbitol. En una realización preferente, el material seco comprende partículas estabilizadas con fosfolípido de fenofibrato en un agente volumétrico sustancialmente amorfo, tal como los listados anteriormente, en el que el material seco contiene entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 3% de agua adsorbida, más preferentemente entre 0,1% y aproximadamente 2% de agua adsorbida, y más preferentemente entre 0,1% y aproximadamente 1% de agua adsorbida. Estos valores son inferiores a la isoterma de absorción de las micropartículas que contienen un azúcar amorfo de fenofibrato estabilizado con fosfolípido. En un aspecto, una formulación seca que contiene partículas estabilizadas con fosfolípido de fenofibrato en un agente volumétrico sustancialmente amorfo mantendrá su carácter amorfo en el caso de que la cantidad de agua presente en la formulación inicialmente seca no se incremente, por ejemplo mediante exposición a la humedad, que conduciría a un contenido de humedad incrementado en el material seco y facilitaría el crecimiento de cristales. La tasa de conversión de agente volumétrico amorfo en agente volumétrico cristalino puede potenciarse mediante el incremento de la temperatura y la humedad a la que se expone el material amorfo seco. La tasa de conversión de agente volumétrico amorfo en agente volumétrico cristalino puede reducirse mediante reducción de la temperatura y de la humedad a la que se expone el material amorfo seco.

En una teoría, la tasa de conversión de agente volumétrico amorfo en agente volumétrico cristalino podría relacionarse con la isoterma de absorción de agua del sistema seco que comprende el agente volumétrico amorfo, el fosfolípido y otros excipientes presentes en la formulación. En el caso de que la cantidad de agua o nivel de humedad a la que se expone la formulación seca sea inferior a la isoterma de adsorción a una temperatura dada, el agente volumétrica seguirá siendo sustancialmente amorfo y la conversión del material cristalino será relativamente lenta, preferentemente conservándose sustancialmente no modificado durante 6 meses, más preferentemente durante 12 meses, todavía más preferentemente durante 18 meses, y todavía más preferentemente durante 24 meses; en el caso de que la cantidad de agua (humedad) a la que se expone la formulación seca sea superior a la isoterma de absorción a una temperatura dada, el material amorfo tenderá a convertirse con relativa rapidez en un material cristalino. Cuanto más alto sea el nivel de humedad, más rápida será la conversión. Cuanto más alta sea la temperatura, más rápida será la conversión. Una condición de almacenamiento preferente para un material amorfo indicado en la presente memoria es, de esta manera, de entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 40°C a un nivel de humedad relativa que es inferior a la isoterma de absorción del material amorfo, más preferentemente de entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 30°C a un nivel de humedad relativa inferior a la isoterma de absorción del material amorfo, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 25°C a un nivel de humedad relativa que es inferior a la isoterma de absorción del material amorfo, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 20°C a un nivel de humedad relativa que es inferior a la isoterma de absorción del material amorfo.

En una realización, el material amorfo seco puede prepararse mediante liofilización. En esta realización, el material amorfo puede comprender un agente volumétrico en el que las partículas se encuentran suspendidas, en el que el agente volumétrico se encuentra presente en forma cristalina. La forma cristalina puede contener regiones de agente volumétrico cristalino además de las partículas de micropartículas estabilizadas con fosfolípido. La cantidad de material cristalino puede encontrarse comprendida entre sustancialmente cero y aproximadamente 95% del agente volumétrico, aunque preferentemente es inferior a 50%, más preferentemente inferior a 20%.

En otra realización, el material amorfo seco puede prepararse mediante secado por pulverización. En esta realización, el material amorfo puede comprender un agente volumétrico en el que las partículas se encuentran suspendidas, en el que el agente volumétrico se encuentra presente en forma de perla. Las perlas pueden contener regiones de agente volumétrico cristalino además de las partículas de micropartículas estabilizadas con fosfolípido. La cantidad de material cristalino puede encontrarse comprendida entre sustancialmente cero y aproximadamente 95% del agente volumétrico, aunque preferentemente es inferior a 50%, más preferentemente inferior a 20%.

En otro aspecto, el material seco puede comprender partículas estabilizadas con fosfolípido en un agente volumétrico que es sustancialmente cristalino. Por ejemplo, el material seco puede comprender partículas estabilizadas con fosfolípido de fenofibrato en manitol sustancialmente cristalino o fosfato cálcico sustancialmente cristalino.

En el caso del fenofibrato a título de ejemplo, en una etapa final del procedimiento, la dispersión fría puede secarse mediante congelación del portador acuoso en la dispersión y liofilización de la dispersión congelada bajo presión reducida y mediante la aplicación de calor, proporcionando un liofilizado seco que comprende partículas pequeñas que contienen fenofibrato. Opcionalmente, la suspensión fría puede secarse por pulverización, proporcionando unos polvos secos de partículas que contienen fenofibrato. Alternativamente, el agua en el portador acuoso de la dispersión fría puede evaporarse, por ejemplo bajo presión reducida, proporcionando partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

La expresión "partículas pequeñas que contienen fármaco pobremente soluble en agua" se refiere a partículas de diámetro medio comprendido en el intervalo de entre 0,1 y 10 micrómetros que contienen un fármaco pobremente soluble en agua, preferentemente en el intervalo de entre 0,1 y 5 micrómetros que contienen un fármaco pobremente soluble en agua, y todavía más preferentemente en el intervalo de entre 0,1 y 2 micrómetros que contienen un fármaco pobremente soluble en agua.

La expresión "partículas pequeñas que contienen fenofibrato" se refiere a partículas de diámetro medio comprendido en el intervalo de entre 0,1 y 10 micrómetros que contienen fenofibrato, preferentemente en el intervalo de entre 0,1 y 5 micrómetros que contienen fenofibrato, y más preferentemente en el intervalo de entre 0,1 y 2 micrómetros que contienen fenofibrato.

La adición de agentes volumétricos tales como sacarosa, manitol, trehalosa, sorbitol y similares a la mezcla antes del procesamiento o a la dispersión fría inmediatamente antes del secado proporciona suspensiones de partículas tras la reconstitución de tamaño similar a las de la dispersión fría precursora. El secado puede llevarse a cabo preferentemente mediante secado por pulverización o mediante liofilización. La presencia de excipientes insolubles en agua añadidos de tamaño superior al de las micropartículas presentes de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido puede detectarse en mediciones de la distribución del tamaño de partícula, aunque una distribución de tamaño de las micropartículas de fenofibrato en el material seco que contiene excipiente será sustancialmente similar al de la suspensión de micropartículas antes del secado.

La adición de agente volumétrico, tal como trehalosa, a la mezcla antes del procesamiento, al homogenado caliente, al homogenado frío, o a la dispersión fría inmediatamente antes del secado proporciona suspensiones de partículas tras la reconstitución con un fluido acuoso que son de tamaño similar a las de la dispersión fría precursora.

Pueden secarse muestras de homogenado frío mediante, por ejemplo, liofilización con agentes volumétricos y reconstituirse en líquido gástrico simulado (SGF) modificado con inversión sauve inmediatamente antes de la liofilización. Los tamaños de partícula de las dispersiones tras la reconstitución son similares, es decir iguales o ligeramente superiores, a los de los homogenados fríos precursores. Microscópicamente, las suspensiones reconstituidas pueden existir principalmente en forma de partículas cristalinas individuales conjuntamente con agregados ocasionales. Por ejemplo, una dispersión fría preparada a partir de una mezcla de lipoide E80 al 3% como la sustancia activa en superficie, fenofibrato al 10%, sacarosa al 10% y sorbitol al 5%, como dispersión fría precursora presenta un tamaño de partícula medio de 0,96 micrómetros. Tras la reconstitución del liofilizado correspondiente, el tamaño de partícula medio de la suspensión reconstituida es de 1,57 micrómetros. Para la formulación de composición equivalente en la que se añaden agentes volumétricos a la dispersión fría, los diámetros de partícula medios antes y después de la liofilización son de 0,91 y 1,38 micrómetros, respectivamente.

Otros agentes volumétricos, por ejemplo glicerol al 2% o sacarosa al 5%, también rinden partículas secas que se reconstituyen fácilmente y proporcionan suspensiones de partículas cristalinas individuales.

El periodo de estabilidad de las micropartículas de partículas pequeñas que contienen el fármaco en la dispersión fría puede extenderse entre el periodo de estabilidad de las partículas transitoriamente estables del homogenado frío y varios meses. También se encuentra contemplada una estabilidad superior a un año.

Las formulaciones preparadas tal como se describe en la presente memoria pueden secarse formando polvos que pueden resuspenderse o utilizarse para rellenar cápsulas o convertirse en gránulos o tabletas con la adición de

ligantes y otros excipientes conocidos de la técnica de la preparación de tabletas, tales como, por ejemplo, sílice a modo de adyuvante de flujo y estearato de magnesio. Una formulación de cápsulas actualmente preferente para la administración oral de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido comprende fenofibrato (al 10% p/p) en forma de micropartículas preparadas mediante microfluidificación en tampón fosfato 10 mM con fosfolípido Lipoide E80 (al 3% p/p), sacarosa (al 10% p/p) y sorbitol (al 5%, p/p). Otras formulaciones preferentes comprenden fenofibrato (al 10%) en forma de micropartículas estabilizadas con fosfolípido (por ejemplo lipoide E80 al 0,5% a aproximadamente 3%), y manitol y sacarosa (al 5% a 15%).

Una suspensión de micropartículas tal como la preparada mediante microfluidificación de dichos ingredientes se seca mediante liofilización o mediante secado por pulverización, opcionalmente tras mezclarse con excipientes adicionales tales como Ac-Di-Sol, Cab-O-Sil, u otros excipientes farmacéuticamente aceptables, para eliminar el agua y formar un sólido que se mezcla uniformemente con excipientes adicionales y agentes de tableteo conocidos de la técnica, tales como dióxido de silicio coloidal (aproximadamente al 1% p/p) y estearato de magnesio (aproximadamente al 5% p/p). A continuación, se utiliza esta mezcla uniforme para rellenar cápsulas o se comprime formando tabletas para la administración oral. La cantidad de fenofibrato por cada forma de dosificación oral unitaria, tal como por cápsula o tableta, puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 300 mg, aunque preferentemente es de 50 mg, 67 mg, 100 mg, 134 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg, 213 mg, 250 mg y 300 mg. Entre los niveles de dosis útiles para las tabletas y cápsulas se incluyen, en el extremo alto del rango, niveles de miligramos que son divisibles por tres, tales como 150 mg (proporcionando niveles de dosis inferiores relacionados de 100 mg y 50 mg), 159 mg (proporcionando niveles de dosis inferiores relacionados de 106 mg y 53 mg), 156 mg (proporcionando niveles de dosis inferiores relacionados de 104 mg y 52 mg), 153 mg (proporcionando niveles de dosis inferiores relacionados de 102 mg y 51 mg). Los múltiplos de este tipo presentan la ventaja de ayudar al médico a dosificar un nivel terapéuticamente aceptable para el paciente partiendo de una dosis baja del fibrato y modificar la dosis en incrementos bien definidos hasta conseguir un resultado deseado, tal como una reducción de los niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y otras especies indicadas en la Tabla 1. Los niveles de dosis actualmente preferentes adicionales contienen 50 mg, 67 mg, 100 mg, 134 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg y 213 mg de fenofibrato como micropartículas estabilizadas con fosfolípido.

Las tabletas y cápsulas y polvos que contienen micropartículas de fenofibrato para la utilización en la presente invención pueden empaquetarse en botellas o paquetes blíster o en otros empaquetamientos para la utilización por un ser humano que necesite del tratamiento con fenofibrato. Preferentemente, el empaquetamiento se sella para evitar sustancialmente la exposición de las tabletas o cápsulas o polvos a la humedad. Un empaquetamiento blíster que comprende hoja de aluminio sellada para excluir aire que contiene humedad es un empaquetamiento preferente. Una botella o frasco recerrable u otro recipiente que comprenda una tapa o tapón como medio de cierre resulta preferentemente adecuado en el caso de que el medio de cierre forme un sello con el resto del recipiente que impida sustancialmente la admisión de aire que contiene humedad al contenido que comprende las formas de dosificación de polvos secos o tabletas o cápsulas para la utilización en la presente invención. En un recipiente preferente, se encuentra presente en el recipiente un desecante, tal como sílice, contenido en un empaquetamiento permeable a la humedad, tal como un saco cerrado o bolsa, próximo a las formas de dosificación con el fin de adsorber preferentemente la humedad.

Las cápsulas y tabletas y polvos y gránulos para la utilización en la presente invención para la administración oral proporcionan fenofibrato a un paciente humano que necesita de tratamiento con fenofibrato que sea relativamente independiente de un efecto de los alimentos. De esta manera, un paciente en un estado de ayuno recibirá por lo menos 80% de la dosis de la especie activa de fármaco que un paciente en un estado de alimentación recibiría al ingerir la misma forma de dosificación de cápsula o tableta o polvos o gránulos (al mismo nivel de fármaco por forma de dosificación unitaria, es decir, con el mismo número de mg de fármaco por tableta o cápsula administrados en el mismo paciente tanto en ayuno como alimentado). Más preferentemente, un paciente en un estado en ayuno recibirá por lo menos 85% de la dosis de la especie activa de fármaco que un paciente recibirá en estado alimentado al ingerir la misma forma de dosificación de cápsula o tableta o polvos o gránulos. Todavía más preferentemente, un paciente en un estado en ayuno recibirá por lo menos 87 % de la dosis de la especie activa de fármaco que un paciente recibirá en estado alimentado al ingerir la misma forma de dosificación de cápsula o tableta o polvos o gránulos. Todavía más preferentemente, un paciente en un estado en ayuno recibirá por lo menos 90 % de la dosis de la especie activa de fármaco que un paciente recibirá en estado alimentado al ingerir la misma forma de dosificación de cápsula o tableta o polvos o gránulos. Todavía más preferentemente, un paciente en un estado en ayuno recibirá por lo menos 95 % de la dosis de la especie activa de fármaco que un paciente recibirá en estado alimentado al ingerir la misma forma de dosificación de cápsula o tableta o polvos o gránulos.

Las tabletas que contenían la forma de dosificación de fibrato para la utilización en la presente invención pueden prepararse mediante compresión de partículas sólidas en un agente volumétrico, tal como un sacárido, tal como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, las tabletas pueden recubrirse con un material de recubrimiento farmacéuticamente aceptable, tal como un polímero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, povidona, PVP, polietileno, PEG, shellac, acetato de celulosa, CAP, ftalato de acetato de polivinilo, PVAP, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCP, polímeros de ácido metacrílico y los ésteres de los mismos, polímeros Eudragit, metilcelulosa, MC, etilcelulosa, BC, hidroxietilcelulosa, HEC, metilhidroxietilcelulosa, MHEC, hidroxipropilcelulosa, HPC, hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC y combinaciones de los mismos y a niveles

bien conocidos de la técnica del recubrimiento de tabletas. Los recubrimientos pueden aplicarse en formas farmacéuticamente aceptables bien conocidas de la técnica, tales como el recubrimiento en suspensión, el recubrimiento en lecho fluido, el recubrimiento por pulverización, recubrimiento de Escaravage, que es un método de recubrimiento para tabletas individuales con una solución de materiales de recubrimiento aplicados con un cepillo, el recubrimiento de una película, preferentemente de una solución basada en agua y opcionalmente de un solvente acuoso, tal como solución basada en agua-etanol, y el secado para formar un recubrimiento de película seca. El peso añadido a la tableta puede ser de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20%, preferentemente de entre 1% y aproximadamente 5%. Las soluciones utilizadas para recubrir la forma de dosificación tableta evidentemente de modo opcional pueden contener mezclas de ingredientes, tales como sacáridos, plastificadores farmacéuticamente aceptables, antioxidantes, modificadores del pH, tales como ácidos carboxílicos o sales carboxilato, vitamina E, beta-caroteno y similares. El recubrimiento puede aplicarse en una única capa u opcionalmente en varias capas, siendo cada capa de la misma composición o de una composición diferente de ingredientes.

Las partículas de fármaco proporcionadas para la utilización en la presente invención presentan una biodisponibilidad comparable o superior a la de partículas de tamaño similar preparadas mediante métodos alternativos. Esto se ilustra gráficamente en la figura 2, que compara la biodisponibilidad oral de las micropartículas de fenofibrato preparadas mediante microfluidificación en presencia de un agente estabilizador fosfolípido con la biodisponibilidad oral del fenofibrato micronizado en ayuno, condiciones de alimentación baja en grasas y condiciones de alimentación rica en grasas. En la figura 2A, el fenofibrato en micropartículas microfluidificadas estabilizadas con fosfolípido (columna nº 2) presenta prácticamente el doble de biodisponibilidad que en una formulación micronizada (columna nº 1) en el estado de ayuno. En la figura 2B, el fenofibrato en las micropartículas microfluidificadas estabilizadas con fosfolípido (columna nº 4) presenta una mayor biodisponibilidad que en una formulación micronizada (columna nº 3) en un estado de alimentación con dieta baja en grasas. En la figura 2C, no se observa ninguna diferencia significativa entre la biodisponibilidad del fenofibrato en micropartículas microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido (columna nº 6) y en una formulación micronizada (columna nº 5). La biodisponibilidad del fenofibrato se incrementa en un factor superior a 2 al comparar las columnas nº 1, 3 y 5, que se refieren a una formulación micronizada de fenofibrato. Sin embargo, la biodisponibilidad del fenofibrato es aproximadamente constante al comparar las columnas nº 2, 4 y 6, que se refieren a fenofibrato en una formulación de micropartículas microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido. La biodisponibilidad del fenofibrato en formulaciones de micropartículas microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido se incrementa en menos de 25% al comparar condiciones de ayuno con condiciones de alimentación rica en grasas (por ejemplo las columnas nº 2 y nº 6), preferentemente en menos de 20% y más preferentemente en menos de 15%. Los datos clínicos utilizados para producir las columnas nº 2 y 6 indican un incremento de 14% de la biodisponibilidad del fenofibrato entre las condiciones de ayuno y de alimentación rica en grasas, es decir, un factor de 1,14 entre biodisponibilidades representado por las columnas nº 2 (ayuno) frente a la columna nº 6 (alimentación rica en grasas). Los niveles sanguíneos de ácido fenofibrato se midieron para obtener los datos a partir de los que se generó la figura 2.

Las formulaciones para la utilización en la presente invención que comprenden micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido en presencia de un agente volumétrico formulado en una forma de dosificación de fenofibrato (tableta, cápsula, polvos, dispersión de partículas en un fluido, dispersión de partículas en un nutriente, tal como una barra alimenticia baja en grasas, u otro medio de administración de las partículas) pueden ingerirse con o sin alimentos, especialmente en el caso de que dichos alimentos contengan grasas, con el fin de proporcionar niveles sanguíneos de agente activo fenofibrato (es decir, ácido fenofibrato) que sean sustancialmente independientes de la cantidad de alimento o de grasas en el alimento (incluyendo el ayuno o la alimentación sin grasas, baja en grasas y rica en grasas) ingerida en un tiempo próximo a la administración de la forma de dosificación de fenofibrato. Éste es un resultado inesperado en vista del efecto conocido de los alimentos asociado a otras formas de dosificación de fenofibratos, tales como fenofibrato micronizado y fenofibrato micronizado en presencia de un surfactante sólido, tal como laurilsulfato sódico.

La invención se ilustra adicionalmente en relación a los ejemplos siguientes, que se consideran ilustrativos de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se encuentra limitada a los detalles específicos de los Ejemplos.

#### **Ejemplo 1.**

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura entre 85°C y 99°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante el pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua refrigerada a una temperatura de entre 5°C y 10°C y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20



ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 13°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían fenofibrato de tamaño inferior a 2,0 micrómetros de diámetro seguidamente se secó mediante congelación a aproximadamente -40°C y liofilización bajo vacío, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 2.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a 80°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada, se mantuvo a 4°C durante 30 minutos y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante comprendía partículas pequeñas que contenían el fármaco que eran de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro y seguidamente se secaron por congelación y liofilización bajo vacío, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 3.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 que contenía 240 partes de trehalosa, utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidizer M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura entre 85°C y 95°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada, se mantuvo a 4°C durante 30 minutos en un baño de hielo/agua y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante comprendía partículas pequeñas que contenían el fármaco que eran de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro y seguidamente se secaron por congelación en nitrógeno líquido y liofilización bajo vacío, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 4.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a 85°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada mantenido a 4°C durante 30 minutos, y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían el fármaco de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro se trataron con una solución de 200 partes de sacarosa más 100 partes de sorbitol a modo de agentes volumétricos en portador acuoso adicional y seguidamente se secaron mediante congelación en nitrógeno líquido y liofilización bajo vacío, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 5.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior

al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a 85°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante  
 5 pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada mantenido a 4°C durante 30 minutos, y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían el fármaco de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro se trataron con una solución de agentes  
 10 volumétricos equivalente a 300 partes de sacarosa más 100 partes de sorbitol en portador acuoso adicional y seguidamente se secaron mediante congelación en nitrógeno líquido y liofilización bajo vacío, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 6.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior  
 20 al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a 85°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada mantenido a 4°C durante 30 minutos, y el  
 25 homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían el fármaco de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro se trataron con 100 partes de sacarosa más  
 30 20 partes de glicerol a modo de agentes volumétricos y seguidamente se secaron, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 7.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior  
 35 al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a 85°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante  
 40 pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada mantenido a 4°C durante 30 minutos, y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo),  
 45 manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían el fármaco de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro se trataron con una solución de 200 partes de trehalosa más 100 partes de PVP17 a modo de agentes volumétricos en portador acuoso adicional y seguidamente se secaron mediante congelación y liofilización o mediante secado por pulverización, produciendo partículas  
 50 pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### Ejemplo 8.

Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 que contenía 200 partes de sacarosa y 100 partes de sorbitol, utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la  
 55 mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidizer M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a 80°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada, se mantuvo a 4°C durante 30 minutos y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote  
 60 utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante comprendía partículas pequeñas de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro y seguidamente se secaron, produciendo partículas pequeñas secas que contenían

fenofibrato.

#### **Ejemplo 9.**

5 Una mezcla de una formulación que comprendía 60 partes de una fosfatidilcolina de soja hidrogenada (es decir, fosfolipón 100H) a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua, fenofibrato, en 1.400 partes de portador acuoso (tampón fosfato 10 mM a pH 8) se calentó a 85°C y se homogeneizó durante 10 pases de volumen para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco, se enfrió a la temperatura ambiente según el método 1 para formar un homogenado frío transitoriamente estable que contenía el fármaco, y después se sonicó durante 1 minuto utilizando un sonicador de baño 550 Sonic Dismembrator de Fisher Scientific (pulsos de 10 s al nivel de potencia 5), formando una dispersión fría. El diámetro de partícula medio del material sonicado (dispersión fría) era sólo ligeramente superior al del material homogenado caliente, siendo ambos de entre 2 y 4 micrómetros. Microscópicamente, las partículas de homogenado caliente son no cristalinas, mientras que las partículas de dispersión fría son cristalinas. Resulta importante que, aunque la agitación induce un crecimiento significativo de las partículas en el homogenado frío, la agitación no induce un crecimiento significativo de las partículas en la dispersión fría. La dispersión fría producida de esta manera es más robusta frente al crecimiento de partículas que el homogenado frío.

#### **Ejemplo 10.**

20 Una mezcla de 60 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie y 200 partes de un fármaco pobremente soluble en agua se dispersó homogéneamente en 1.440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura a un nivel superior al punto de fusión del fármaco, para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua helada, y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 15°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas que contenían el fármaco pobremente soluble en agua seguidamente se secaron mediante congelación y liofilización, produciendo partículas pequeñas secas que contenían el fármaco pobremente soluble en agua.

#### **Ejemplo 11**

35 Se introdujeron dispersiones frías preparadas según los Ejemplos 1 a 9, en viales de 10 ml y se congelaron y liofilizaron individualmente, proporcionando partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### **Ejemplo 12**

40 Las dispersiones frías preparadas según los Ejemplos 1 a 9 se secaron por pulverización individualmente, proporcionando partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### **Ejemplo 13**

45 Una dispersión fría preparada según el Ejemplo 10 utilizando fenofibrato se introdujo en viales de 10 ml, se congeló y se liofilizó, proporcionando partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### **Ejemplo 14**

50 Una dispersión fría preparada según el Ejemplo 10 utilizando fenofibrato se secó por pulverización, proporcionando partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

#### **Ejemplo 15**

55 Una mezcla de 225 partes de lipóide E80 a modo de sustancia activa en superficie, 750 partes de fenofibrato, 375 partes de sorbitol y 750 partes de sacarosa se dispersó homogéneamente en 6000 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se calentó a 95°C, una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó mediante recirculación durante 10 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura entre 85°C y 99°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. Tras 10 pases, el homogenado caliente se enfrió mediante el pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua refrigerada a una temperatura de

entre 5°C y 10°C y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 20 ciclos o pases de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo), manteniendo la temperatura entre 4°C y 13°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían fenofibrato de tamaño inferior a 1,0 micrómetro de diámetro seguidamente se secó mediante congelación a aproximadamente -40°C y liofilización bajo vacío, produciendo partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato.

**Ejemplo 16.**

10 Las partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato preparadas en el Ejemplo 15 se mezclaron uniformemente con cabosil al 5%, sacarosa al 5% y estearato de magnesio al 0,25%. Tras mezclar completamente, la mezcla se comprimió, opcionalmente con formación intermedia de barras comprimidas de la composición que se molieron, opcionalmente tamizándolas hasta un intervalo uniforme de tamaños de partícula, y después se comprimieron nuevamente formando tabletas para la dosificación oral. Las tabletas se prepararon a los niveles de dosis siguientes de fenofibrato y se agruparon por tamaños según los volúmenes encontrados.

- 20 50 mg
- 51 mg
- 52 mg
- 53 mg
- 54 mg
- 67 mg
- 100 mg
- 102 mg
- 25 104 mg
- 106 mg
- 134 mg
- 150 mg
- 30 153 mg
- 156 mg
- 159 mg
- 160 mg
- 200 mg
- 35 213 mg
- 250 mg
- 300 mg

**Ejemplo 17.**

40 Se rellenaron cápsulas de gelatina con las partículas pequeñas secas que contenían fenofibrato preparadas en el Ejemplo 15 y se sellaron, proporcionando cápsulas para la dosificación oral. Las cápsulas se rellenaron a los niveles de dosis siguientes de fenofibrato y se agruparon por tamaños según los volúmenes encontrados.

- 45 50 mg
- 51 mg
- 52 mg
- 53 mg
- 54 mg
- 67 mg
- 50 100 mg
- 102 mg
- 104 mg
- 106 mg
- 55 134 mg
- 150 mg
- 153 mg
- 156 mg
- 159 mg
- 160 mg
- 60 200 mg
- 213 mg
- 250 mg
- 300 mg

**Ejemplo 18.**

Biodisponibilidad oral de una formulación de micropartículas microfluidificada y estabilizada con fosfolípido, en sujetos humanos.

Una forma de dosificación oral de cápsula de una formulación de micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolipón 100H (dosis de 67 mg de fenofibrato) preparadas con Tween 80 y manitol se administró en voluntarios humanos. El estudio consistía en la administración oral de cápsulas que contenían una formulación de micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolipón 100H, en ocho voluntarios humanos en un diseño cruzado de dosis única, utilizando una formulación comercializada de fenofibrato micronizado a modo de referencia. La dosis administrada fue de 67 mg. Se recogieron muestras de sangre antes y después de cada administración en diversos puntos temporales durante 120 horas. Se determinó la concentración de fármaco en muestras de sangre mediante cromatografía líquida de alta presión mediante el seguimiento del nivel del metabolito, el ácido fenofibrato. Se presentan los resultados farmacocinéticos en la Tabla 5. La proporción de las medias de cuadrados mínimos (datos transformados con ln) era de  $1,49 \pm 0,24$ , y demuestran la superior biodisponibilidad del fenofibrato en la formulación de micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido frente al producto disponible comercialmente.

	$C_{max}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .h)
Formulación de micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido (67 mg)	2.528	57.236
Producto de fenofibrato micronizado disponible comercialmente (67 mg)	1.372	38.629
Prueba t de Dunnett (datos transformados logarítmicamente)	p<0,05	p<0,05

**Ejemplo 19.**

Eliminación del efecto de los alimentos asociado a formulaciones comerciales de fenofibrato utilizando una formulación de micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido en sujetos humanos.

Se sometió a ensayo la biodisponibilidad oral de una forma de dosificación de cápsula de una formulación de micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido que comprendían micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolipón 100H preparadas mediante microfluidificación, Tween 80 y manitol, y se comparó con la formulación micronizada comercial de fenofibrato en estados de ayuno y alimentados en un estudio farmacocinético de dosis única. El estudio consistía en la administración oral de cápsulas de las formulaciones de ensayo en 8 sujetos humanos en un diseño cruzado de dosis única con cuatro periodos de tratamiento. Ambas formulaciones de fármaco se administraron en forma de cápsulas de 67 mg. Se recogieron muestras de sangre antes y después de cada administración en diversos puntos temporales durante 120 horas. Se determinó la concentración de fármaco en muestras de sangre mediante cromatografía líquida de alta presión mediante el seguimiento del nivel del metabolito, el ácido fenofibrato. Se presenta en la Tabla 6 la biodisponibilidad  $AUC_{0-\infty}$  bajo las diferentes condiciones. El efecto de los alimentos se representa mediante la proporción de  $AUC_{0-\infty}$  bajo condiciones de ayuno y de alimentación. Los resultados demuestran un efecto significativo (p<0,05) de los alimentos con el producto de fenofibrato micronizado comercial (+73%), mientras que el efecto de los alimentos con las micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido fue de sólo 13% (NS), demostrando la práctica eliminación de la dependencia de los alimentos para una biodisponibilidad óptima.

$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .h)	Micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido (67 mg)	Producto fenofibrato micronizado comercial (67 mg)
Estado de ayuno	57.236	38.629
Estado de alimentación	64.585	66.969
$F_{rel}$ (alimentación/ayuno)	1,13	1,73
Prueba t de Dunnett (datos transformados logarítmicamente)	NS	p<0,05

**Ejemplo 20.**

Demostración de la ausencia de efecto de los alimentos con una formulación de micropartículas microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido (fenofibrato IDD-P<sup>TM</sup>) en sujetos humanos.

Una formulación de fenofibrato IDD-P™ preparada mediante un procedimiento de microfluidificación de fundido caliente descrita en la presente memoria bajo condiciones GMP según el método del Ejemplo 15 se secó mediante liofilización y se formuló en tabletas que contenían 160 mg de fenofibrato. En la formulación, el fenofibrato IDD-P™ se encontraba en forma de micropartículas microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido E80 y se preparó mediante microfluidificación en presencia de sacarosa y sorbitol. La biodisponibilidad oral de la formulación de fenofibrato IDD-P™ en forma de tableta se sometió a ensayo en los estados de ayuno y de alimentación en un estudio farmacocinético de dosis única. El estudio consistía en la administración de una única tableta de fenofibrato IDD-P™ que contenía 160 mg de fenofibrato en 8 sujetos humanos utilizando un diseño cruzado con secuencias aleatorizadas. La condición de alimentación se obtuvo con una comida rica en grasas que contenía 1.000 kcal y 50 gramos de grasas. Se recogieron muestras de sangre antes y después de cada administración en diversos puntos temporales durante 96 horas. Se determinó la concentración de fármaco en muestras de sangre mediante cromatografía líquida de alta presión mediante el seguimiento del nivel del metabolito, el ácido fenofibrato. La biodisponibilidad del fármaco de una forma de dosificación tal como una composición administrada oralmente del fármaco la proporción la cantidad acumulada de fármaco frente al tiempo detectada en un paciente, y se calcula como el área bajo la curva de un gráfico de concentraciones de ácido fenofibrato detectadas en la sangre frente al tiempo. Los datos de biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$ ) obtenidos bajo condiciones de alimentación y de ayuno se presentan en la Tabla 7. El efecto de los alimentos se representa mediante la proporción de  $AUC_{0-\infty}$  bajo condiciones de ayuno y de alimentación. La proporción de 95% (ayuno/alimentación) demuestra que el efecto de los alimentos se encuentra esencialmente ausente de la biodisponibilidad del fenofibrato IDD-P™. La proporción de  $AUC_{0-\infty}$  bajo condiciones de ayuno/alimentación era de 1,07. De esta manera, la biodisponibilidad de las micropartículas de fenofibrato microfluidificadas y estabilizadas con fosfolípido se incrementa en menos de 8% de condiciones de ayuno a condiciones de alimentación en el presente ejemplo.

25

Tabla 7. $AUC_{0-\infty}$ para el ácido fenofibrato bajo condiciones de ayuno y de alimentación	
	$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .h)
Estado de ayuno	126.282
Estado de alimentación	135.201
$F_{rel}$ (ayuno/alimentación)(1)	0,95
<sup>(1)</sup> Proporción de las medias de cuadrados mínimos utilizando datos transformados con Ln.	

### Ejemplo 21.

Las formulaciones siguientes se prepararon según el método del Ejemplo 10, conduciendo a una suspensión antes del secado:

- 21-1) fenofibrato al 10%, lipoide E80 al 3%, sacarosa al 10%;  
 21-2) fenofibrato al 10%, lipoide E80 al 3%, sacarosa al 10%, sorbitol al 5%;  
 21-3) fenofibrato al 10%, lipoide E80 al 3%, sacarosa al 10%, sorbitol al 1%;  
 21-4) fenofibrato al 9%, lipoide E80 al 2,7%, sacarosa al 19%, sorbitol al 4,5%.

Las formulaciones se secaron por pulverización en un secador por pulverización disponible comercialmente que consistía de una cámara con un diámetro interior de 1,22 metros y una altura cilíndrica de 1,14 metros con un fondo cónico inclinado 60°. Se utilizó aire calentado eléctricamente como el gas de proceso admitido por un dispersor de aire en el tope. Se aisló cada formulación seca por pulverización, inicialmente en forma de polvos secos que podían manipularse en una atmósfera seca sin apelmazarse. Una muestra de polvos secos por pulverización preparada a partir de la formulación 21-2 que presentaba un tamaño de partícula medio ponderado según el volumen inicial de 1,7 micrómetros en suspensión antes del secado por pulverización se reconstituyó mediante sonicación leve en líquido gástrico simulado que comprendía 2 gramos de NaCl y 7 ml de HCl conc. por litro y se encontró que presentaba un tamaño de partícula medio de 1,9 micrómetros.

### Ejemplo 22.

Una mezcla de lipoide E80 y fenofibrato se dispersó homogéneamente en tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0±0,2 utilizando un mezclador de alto cizallamiento ProScientific 400 a una velocidad de entre 2.000 y 3.600 rpm a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 95°C, a una temperatura 15°C superior al punto de fusión del fármaco, durante la mezcla continua bajo condiciones de alto cizallamiento a 2.500-4.000 rpm. La suspensión caliente seguidamente se homogeneizó por lotes mediante recirculación durante 3 a 10 ciclos o pases de volumen utilizando un microfluidificador M110Y funcionando a 3.400-3.600 psig, manteniendo la temperatura entre 85°C y 99°C para formar un homogenado caliente que contenía el fármaco. El homogenado caliente se enfrió mediante pase a través de un intercambiador de calor enfriado con agua refrigerada a una temperatura de entre 5°C y 10°C y el homogenado frío transitoriamente estable se homogeneizó adicionalmente durante 10 a 10 ciclos de volumen de lote utilizando un homogeneizador Microfluidics M110 EH funcionando a 18.000 psig (máximo),

- 5 manteniendo una temperatura inferior a 13°C. La dispersión fría resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían fenofibrato estabilizadas con fosfolípido seguidamente se trataron con agentes volumétricos y excipientes, se mezclaron a temperatura ambiente y después se secaron mediante secado por pulverización. Las composiciones siguientes (en % en peso) se prepararon mediante este método en forma de polvos que presentaban un diámetro ponderado según volumen tras la reconstitución con sonicación suave de entre 1 y 2 micrómetros, siendo el modo más bajo (p/v) no sonicado de 1,5 micrómetros. Los polvos producidos eran de flujo fácil, de fácil transferencia mediante vertido y no mostraban pegajosidad. El contenido de agua de estos polvos se encontró que era inferior al 2,5%, y en algunos casos, tal como 22-e, de aproximadamente 1%.

Suspensión nº	Fenofibrato	Lipoide E80	Sacarosa	Manitol	Ac-Di-Sol	Cab-O-Sil (silice coloidal)
22-a	10,0	0,5	17,5			
22-b	10,0	0,5	17,5		1,8	
22-c	10,0	0,5	17,5			0,5
22-d	10,0	0,5	7		3	0,5
22-e	10,0	0,5		7	3	0,5
22-f	10,0	0,5	17,5		1,8	0,5

- 10 Los polvos secados por pulverización (100 partes) se mezclaron uniformemente con los excipientes Avicel-PH102 (18,5 partes), Ac-Di-Sol (3,95 partes), Cab-O-Sil (0,62 partes) y estearato de magnesio (0,25 partes) se procesaron en gránulos o barras de 1 mm mediante compresión preliminar de la mezcla, seguido de la trituración y tamizado (tamiz nº 14 estándar USP), se mezclaron uniformemente con estearato de magnesio adicional y después se comprimieron en formas de dosificación tabletas. La dureza de las tabletas producidas en diferentes lotes era de entre 2 y 9 kPa, en una máquina tableteadora automática o mediante compresión manual utilizando una prensa tableteadora CMS-15 (Cadmach Machineries). Los tiempos de desintegración de estas tabletas se encontraban comprendidos en el intervalo de entre 3 y 10 minutos.

### 20 Ejemplo 23.

- Se llevó a cabo un estudio clínico cruzado de dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias con el fin de evaluar la biodisponibilidad relativa del ácido fenofibrico en la sangre en 24 voluntarios sanos tras la administración oral de una única dosis de una formulación de tableta de la presente invención que comprendía micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido. La forma de dosificación tableta de fenofibrato consistía de 160 mg de fenofibrato y se derivó a partir de unos polvos liofilizados secos de la presente invención que contenían entre 0,1% y 3% de humedad, y que se obtuvieron a partir de una suspensión de micropartículas que consistía de fenofibrato al 10%, lipoide E80 al 3%, sacarosa al 10% y sorbitol al 5%, y que después se mezcló uniformemente con sacarosa al 5% en peso de los polvos más estearato de magnesio al 0,2% más silice coloidal al 0,2%. Se comparó la biodisponibilidad del ácido fenofibrico de la formulación de la presente invención con la del fenofibrato micronizado disponible comercialmente (Tricor<sup>®</sup>) en una cápsula de 200 mg. Cada forma de dosificación se administró por vía oral dentro de los 5 minutos posteriores a una comida de prueba baja en grasas. El estudio se dividió en 2 periodos de estudio: el periodo de estudio 1 y el periodo de estudio 2. En cada periodo se administró una única dosis de fenofibrato en los sujetos. Se dejó un periodo de lavado de 10 días entre las 2 administraciones. Se recogieron muestras de plasma antes de cada administración y durante las 96 horas posteriores a cada administración. El ensayo del ácido fenofibrico se llevó a cabo con un método analítico validado (HPLC-UV) en las muestras de plasma. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos relevantes con el fin de evaluar la biodisponibilidad del ácido fenofibrico tras la administración de cada formulación, y se comparó la formulación de ensayo con la formulación de referencia. Los resultados siguientes demuestran la bioequivalencia entre la formulación de la presente invención y el fenofibrato micronizado comercialmente disponible (Tricor<sup>®</sup>) bajo condiciones de alimentación baja en grasas.

Parámetros (N=24)	Formulación de 160 mg de fenofibrato de la presente invención bajo condiciones de alimentación baja en grasas			Tricor <sup>®</sup> de 200 mg bajo condiciones de alimentación baja en grasas		
	Media	± SD	CV (%)	Media	± SD	CV (%)
AUC <sub>0-t</sub> =área experimental bajo la curva calculada según la regla trapezoidal lineal (ng.h/ml)	137587,71	48203,28	35,03	149272,07	58621,21	39,27
AUC <sub>0-∞</sub> =área bajo la curva extrapolada al infinito (ng.h/ml)	140067,57	49380,22	35,25	152599,13	60529,39	39,67
C <sub>max</sub> =concentración plasmática máxima (ng/ml)	11204,05	2507,73	22,38	10401,84	3039,54	29,22

% extrapolado	1,76	1,13	63,91	2,12	1,22	57,83
T <sub>max</sub> =tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (horas, h)	3,21	1,10	34,36	4,75	0,90	18,88
k <sub>el</sub> =constante de tasa de eliminación (h <sup>-1</sup> )	0,0507	0,0220	43,51	0,0449	0,0177	39,37
t <sub>1/2 el</sub> =vida media de eliminación (h)	15,72	5,47	34,76	17,77	6,51	36,63
F <sub>rel</sub> = biodisponibilidad relativa (%)	94,05	12,36	13,14	100,00	0,00	-
	AUC <sub>0-t</sub>		AUC <sub>0-∞</sub>		C <sub>max</sub>	
Proporción de medias LS calculadas utilizando las medias de cuadrados mínimos (datos transformados con Ln)	94,09%		93,69%		110,73%	
Proporción de medias aritméticas calculadas utilizando medias aritméticas (datos no transformados)	92,17%		91,79%		107,71%	
Intervalo de confianza al 90% de la media geométrica utilizando datos transformados con Ln	89,15% a 99,31%		89,09% a 98,53%		101,84% a 120,39%	
CV intrasujeto	10,27%		9,58%		15,98%	

5 La figura 3A es un gráfico de la concentración plasmática media de ácido fenofibrato (en ng/ml) frente al tiempo (en horas) observada tras la administración oral de una tableta que contenía 160 mg de fenofibrato preparada según la presente invención en comparación con la de una cápsula Tricor<sup>®</sup> de 200 mg disponible comercialmente, administrada cada una poco tiempo antes o después de la ingestión de una comida baja en grasas (n=24). Los datos se derivaron del presente estudio, descrito en el presente ejemplo, y demuestran la bioequivalencia estadística entre las dos formas de dosificación bajo condiciones de alimentación baja en grasas.

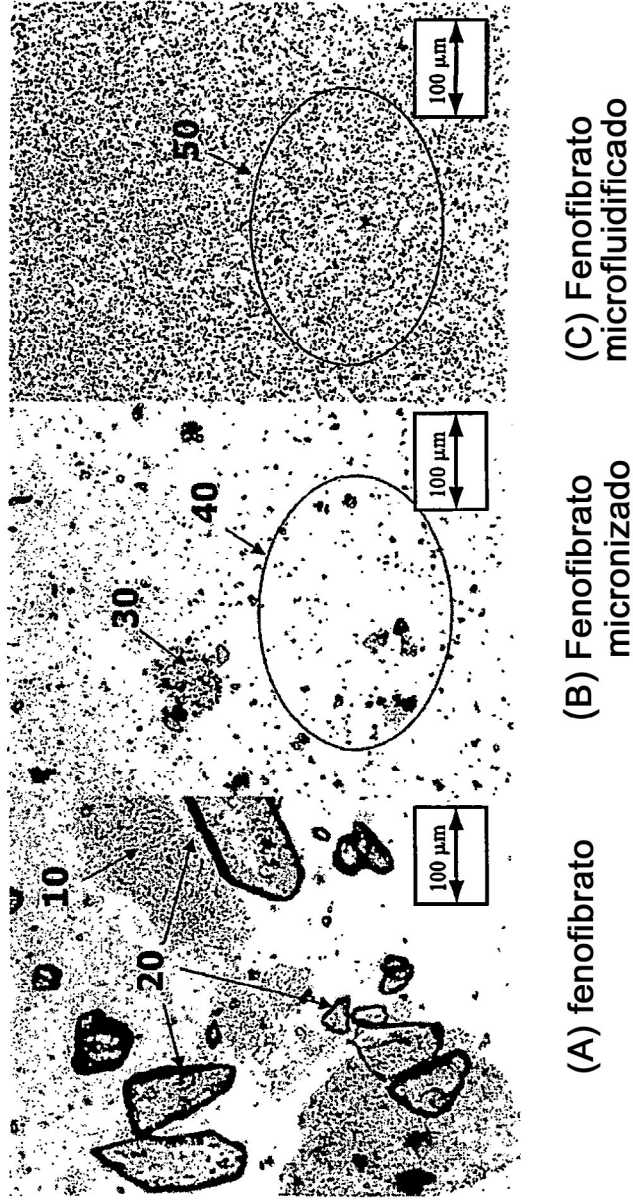
10 La figura 3B es un gráfico del Ln de la concentración plasmática media de ácido fenofibrato (en ng/ml) frente al tiempo (en horas) observada tras la administración oral de una tableta que contenía 160 mg de fenofibrato preparada según la presente invención en comparación con la de una cápsula Tricor<sup>®</sup> de 200 mg disponible comercialmente, administradas cada una poco tiempo antes o después de la ingestión de una comida baja en grasas (n=24). Los datos se derivaron del presente estudio, descrito en el presente ejemplo, y demuestran la bioequivalencia estadística entre las dos formas de dosificación bajo condiciones de alimentación pobre en grasas.

15

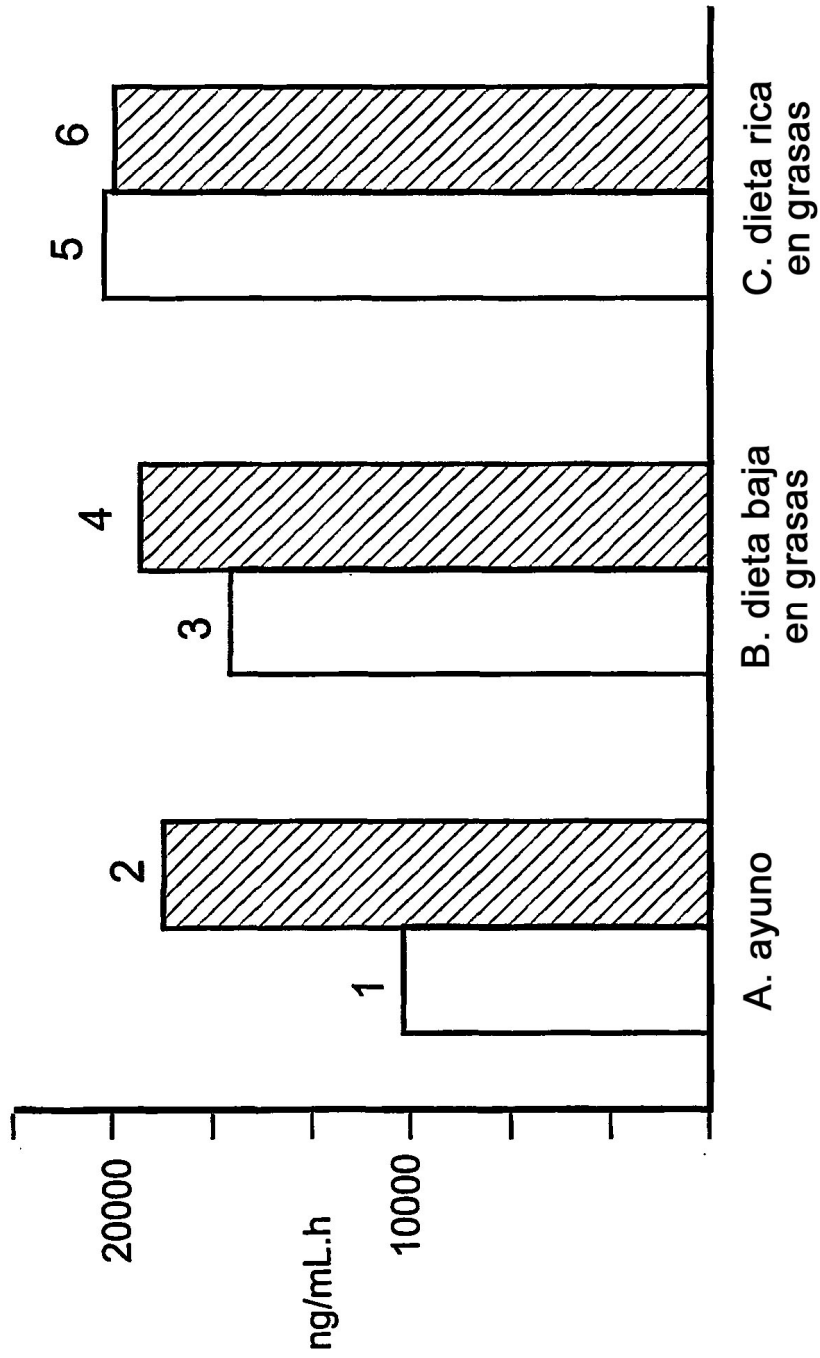


## REIVINDICACIONES

1. Utilización de una composición que comprende micropartículas de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica activa en superficie para reducir la variación de la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero en estado de ayuno frente a un mamífero en estado alimentado, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la dislipemia o de la dislipoproteinemia mediante la administración oral de dicho medicamento en el mamífero, de manera que la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero en ayuno se incrementa en menos de 25% en comparación con la biodisponibilidad del fenofibrato en un mamífero alimentado y/o de manera que se incremente la biodisponibilidad del fenofibrato en un factor de 1,14 en un mamífero en ayuno frente a un mamífero alimentado.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la dislipemia comprende hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia o una combinación de las mismas.
3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que el medicamento administrado oralmente se selecciona de entre el grupo que consiste de una tableta, una tableta recubierta con película, una tableta resistente a la humedad, una tableta recubierta con un polímero farmacéuticamente aceptable y una cápsula.
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sustancia fosfolipídica activa en superficie es un único fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos seleccionados de entre el grupo que consiste de fosfolípido derivado de huevo, lipoide E80 y lipoide EPC, lipoide SPC, dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), fosfolipón 100H, una fosfatidilcolina de soja hidrogenada, fosfolipón 90H y lipoide SPC-3.
5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sustancia fosfolipídica activa en superficie se encuentra presente en la composición en una cantidad de entre 0,1% y 50%.
6. Utilización según la reivindicación 5, en la que la sustancia fosfolipídica activa en superficie se encuentra presente en la composición en una cantidad de entre 0,2% y 20%.
7. Utilización según la reivindicación 6, en la que la sustancia fosfolipídica activa en superficie se encuentra presente en la composición en una cantidad de entre 0,5% y 10 %.
8. Utilización según la reivindicación 5, en la que la sustancia fosfolipídica activa en superficie es el lipoide E80.
9. Utilización según la reivindicación 8, en la que la sustancia fosfolipídica lipoide E80 activa en superficie se encuentra presente en la composición en una cantidad de entre 0,5% y 15%.
10. Utilización según la reivindicación 8 ó 9, en la que la sustancia fosfolipídica lipoide E80 activa en superficie se encuentra presente en la composición en una cantidad de entre 0,5% y 10%.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que la sustancia fosfolipídica lipoide E80 activa en superficie se encuentra presente en la composición en una cantidad de entre 0,5% y 5%.
12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición comprende además un portador acuoso.
13. Utilización según la reivindicación 12, en la que el portador acuoso se selecciona de entre agua, agua estéril, agua tamponada o agua tamponada con fosfato.
14. Utilización según la reivindicación 12 ó 13, en la que la concentración de fenofibrato en el portador acuoso es de entre 0,1% p/p y 90% p/p.
15. Utilización según la reivindicación 14, en la que la concentración de fenofibrato en el portador acuoso es de entre 0,5% p/p y 50% p/p.
16. Utilización según la reivindicación 15, en la que la concentración de fenofibrato en el portador acuoso es de entre 1% p/p y 20% p/p.
17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que las micropartículas presentan un tamaño de partícula medio inferior a 10 micrómetros.
18. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que las micropartículas presentan un tamaño de partícula medio inferior a 0,5 micrómetros.

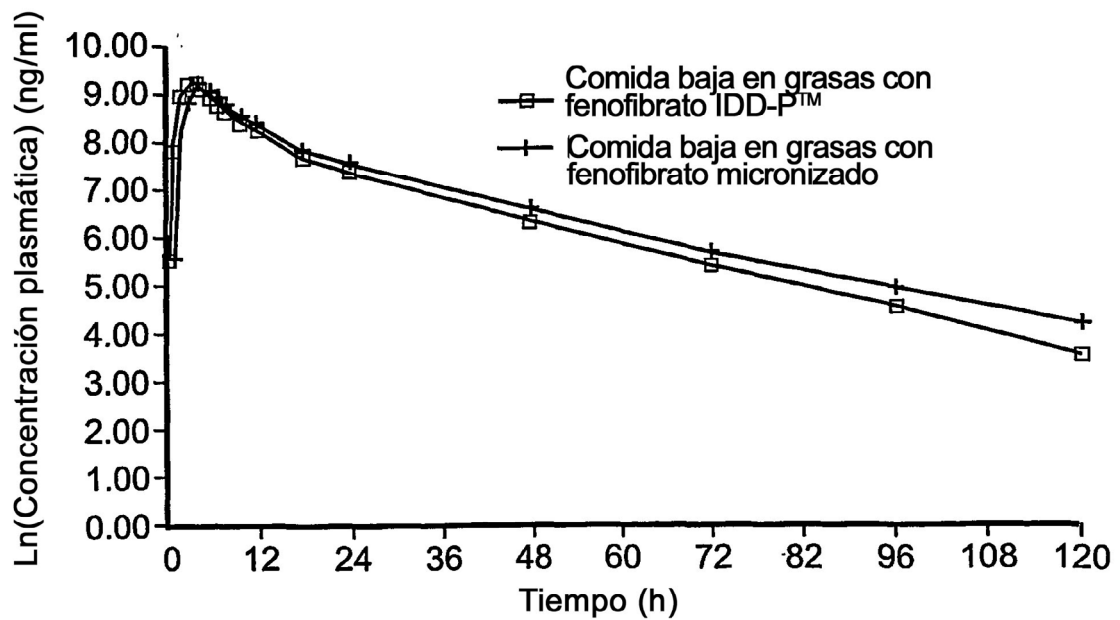
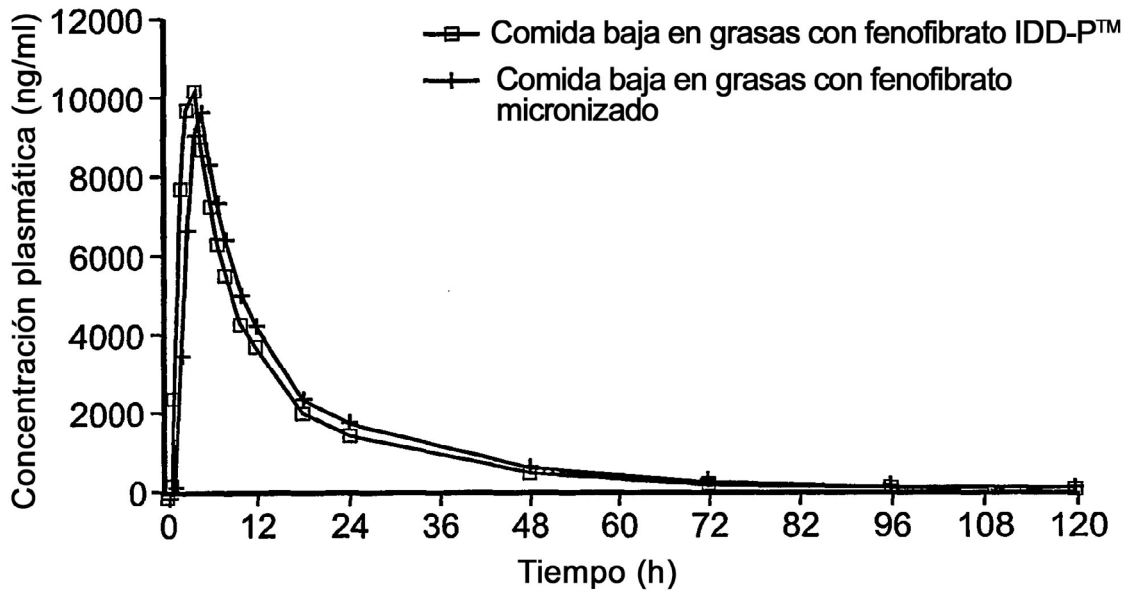


**Fig.1** Comparación al microscopio óptico de fenofibrato microfluidificado y fenofibrato micronizado y fenofibrato



**Fig.2** Comparación entre la biodisponibilidad de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido y fenofibrato micronizado bajo condiciones de ayuno, dieta baja en grasas y dieta rica en grasas

**Fig.3A** Concentración media de ácido fenofibrico -  
(curso temporal; n=24)



**Fig.3B** Ácido fenofibrico (concentración media)-(Curso temporal; n=24)