

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 618**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09725902 .2**

96 Fecha de presentación: **25.03.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2170289**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Método de preparación para dispersiones sólidas**

30 Prioridad:
25.03.2008 US 70840
17.10.2008 US 106536

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
FORMAC PHARMACEUTICALS N.V.
GASTON GEENSLAAN 1
3001 LEUVEN, BE

72 Inventor/es:
JANSSENS, Sandrien y
VAN DEN MOOTER, Guy

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 618 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

Método de preparación para dispersiones sólidas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un método para la preparación de uno o más fármacos escasamente solubles, en una dispersión sólida mediante secado por pulverización y en particular al uso de las dispersiones sólidas de Kollicoat IR y un compuesto específico tal como itraconazol.

Antecedentes de la invención

10 El desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos a menudo se ve perjudicado por su problemática solubilidad acuosa, que lleva a una disolución incompleta en los jugos gastro-intestinales y por lo tanto, a una biodisponibilidad insuficiente. Por consiguiente, la mejora de la disolución y la solubilidad de los fármacos escasamente solubles es un importante campo de interés para los técnicos de la formulación. La formulación de dispersiones sólidas, que se preparan dispersando el compuesto activo escasamente soluble en un vehículo hidrófilo inerte en estado sólido, es un medio posible para aumentar la biodisponibilidad.

15 El documento WO 03/063822A describe un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende las siguientes etapas: (a) formar una solución de alimentación que comprende un fármaco, un polímero para mejorar la concentración y un disolvente; (b) dirigir dicha solución de alimentación a un aparato de secado por pulverización que comprende (i) una cámara de secado que tiene un volumen V_{secador} y una altura H, (ii) medios de atomización para atomizar dicha solución de alimentación en gotitas, (iii) una fuente de gas de secado caliente para secar dichas gotitas, suministrando dicha fuente dicho gas de secado a dicha cámara de secado a un caudal de G, y (iv) medios de dispersión de gas para dispersar dicho gas de secado en dicha cámara de secado, causando dichos medios de dispersión de gas un flujo pistón organizado de dicho gas de secado, donde el V_{secador} , se mide en m^3 , H es al menos 1 m, G se mide en $\text{m}^3/\text{segundo}$, y donde se cumple la siguiente relación matemática $[V_{\text{secador}}/G] \geq 10$ segundos; (c) atomizar dicha solución de alimentación en gotitas en dicha cámara de secado por dichos medios de atomización, teniendo dichas gotitas un diámetro medio de al menos $50 \mu\text{m}$ y una D_{10} de al menos $10 \mu\text{m}$; (d) poner en contacto dichas gotitas con dicho gas de secado caliente para formar partículas de una dispersión sólida amorfa de dicho fármaco y dicho polímero mejorador de la concentración; y (e) recoger dichas partículas, donde dicho polímero mejorador de la concentración está presente en dicha solución en una cantidad suficiente para que dicha dispersión sólida amorfa proporcione un aumento de la concentración de dicho fármaco en un entorno de uso con respecto a una composición control que consiste esencialmente en una cantidad equivalente de dicho fármaco solo

30 El documento WO 2005/011636A describe un procedimiento para formar una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco y un polímero, que comprende las etapas de: (a) proporcionar un aparato de secado que tiene un atomizador conectado a una cámara de secado, teniendo dicha cámara de secado una entrada y una salida; (b) formar una solución de pulverización disolviendo dicho fármaco de baja solubilidad y dicho polímero en un disolvente, donde dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, carboximetil-etil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, y acetato-trimelitato de celulosa; (c) pulverizar dicha solución de pulverización mediante dicho atomizador a dicha cámara para formar gotitas que tienen un tamaño medio de volumen inferior a $500 \mu\text{m}$; (d) hacer fluir un gas de secado a través de dicha entrada a un caudal y a una temperatura T_{in} tales que dichas gotitas se solidifiquen en menos de aproximadamente 20 segundos para formar dicha dispersión sólida amorfa de dicho fármaco de baja solubilidad en dicho polímero; (e) donde dicha dispersión sólida amorfa de dicho fármaco de baja solubilidad en dicho polímero proporciona una mejora de la concentración o una disolución más rápida de dicho fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso acuoso con respecto a una composición control que consiste en dicho fármaco de baja solubilidad solo; donde la velocidad de alimentación de dicha solución de pulverización es al menos 10 kg/h, y dicha velocidad de alimentación de dicha solución de pulverización y dicha T_{in} de dicho gas de secado se controlan de forma que dicho gas de secado en dicha salida tenga una temperatura T_{out} , y que dicha T_{out} sea menor que dicho punto de ebullición de dicho disolvente.

50 El documento US 2008/0248117A que corresponde a la patente PCT/EP2006/062788 publicada como WO 2006/0131481A el 14 de diciembre de 2006, describe un procedimiento para producir soluciones en forma de polvo o gránulos de sustancias poco solubles, donde dicha sustancia poco soluble está en la forma de una dispersión molecular en una matriz de excipientes, que comprende atomizar una solución del ingrediente activo y los excipientes de la matriz calentando una suspensión acuosa de dicha sustancia poco soluble en presencia de los excipientes de la matriz a temperaturas por encima del punto de ebullición a presión atmosférica, disolver la sustancia poco soluble, y convertir dicha solución de la sustancia poco soluble y los excipientes de la matriz mediante atomización y secado en una forma sólida, en la que la temperatura de la solución de pulverización antes de la alimentación al aparato de atomización está en el intervalo de $90 \text{ }^\circ\text{C}$ a $350 \text{ }^\circ\text{C}$.

El documento WO 2007/115381A con los mismos autores que la presente solicitud describe una forma farmacéutica médica de mejor solubilidad y velocidad de disolución, en un entorno acuoso, de los fármacos de baja solubilidad acuosa, caracterizada porque comprende una dispersión sólida de al menos un fármaco de baja solubilidad acuosa en un copolímero de injerto de 1) cadenas solubles en agua del polímero de vinilo sobre 2) una cadena polimérica cérica de alcoholes solubles en agua con la fórmula general $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$ o una cadena polimérica de polietilenglicoles, polialquilen-glicoles, polipropileno-glicoles, poliisobutileno-glicoles o polimetil-penteno-glicoles. El documento WO 2007/115381A describe además que la forma de dispersiones sólidas de fármaco en el copolímero de injerto se puede obtener mediante extrusión en fase caliente o mediante secado por pulverización.

El documento WO 2008/016260A publicado el 2 de febrero de 2008 describe un método para preparar una dispersión sólida que comprende las etapas de: disolver fenofibrato en un disolvente orgánico, y mezclar con 20-200 partes en peso de un polímero soluble en agua y 5-50 partes en peso de un tensioactivo sobre la base de 100 partes en peso de fenofibrato para producir una solución mixta, y secar por pulverización la solución mixta para obtener una dispersión sólida que comprende un fenofibrato amorfo.

El documento WO 2008/077591A publicado el 3 de julio de 2008 describe un procedimiento para preparar una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida la N-[(R)-ε-caprolactam-3-il]-amida del ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluoro-metil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de (a) disolver o suspender la N-[(R)-ε-caprolactam-3-il]-amida del ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y el vehículo, en un disolvente para formar una solución o suspensión; y (b1) secar por pulverización la solución o suspensión para dar una dispersión sólida en forma de polvo seco o (b2) granular por pulverización la solución o suspensión sobre al menos un excipiente de carga, inerte, y al menos un agente anti-adherente.

El documento U.S. 6.077.543 describe un método para preparar una composición de polvo seco, comprendiendo dicho método: preparar una solución acuosa de un componente hidrófilo; preparar una solución orgánica de un componente hidrófobo en un disolvente orgánico; y dispensar la solución acuosa que contiene el componente hidrófilo a un atomizador; dispensar la solución orgánica que contiene la solución hidrófoba al atomizador por separado de la solución acuosa que contiene la solución hidrófila; atomizar las dos soluciones juntas en el atomizador para producir gotitas que contienen ambas soluciones; secar por pulverización las gotitas de la solución acuosa y de la solución orgánica para formar partículas secas que comprenden una mezcla del componente hidrófilo y el hidrófobo, comprendiendo preferiblemente el componente hidrófobo un fármaco hidrófobo.

El documento U.S. 5.985.248 describe un método para preparar una composición de polvo seco, comprendiendo dicho método: disolver al menos parcialmente un componente hidrófilo que consiste en un excipiente o mezcla de excipientes hidrófilos en un disolvente orgánico o sistema codisolvente; disolver al menos parcialmente un componente hidrófobo que consiste en un fármaco hidrófobo en el mismo disolvente orgánico o sistema codisolvente para producir una solución orgánica, en la que el disolvente orgánico o sistema codisolvente se selecciona de tal modo que el componente hidrófilo tenga una concentración en el intervalo de 1 mg/mL a 100 mg/mL y el componente hidrófobo tenga una concentración en el intervalo de 0,01 mg/mL a 10 mg/mL; y secar por pulverización la solución orgánica, para formar partículas que comprenden una mezcla de los componentes hidrófilo e hidrófobo, comprendiendo preferiblemente el componente hidrófobo un fármaco hidrófobo.

40 Sumario de la invención

Con el fin de preparar una dispersión sólida mediante la técnica del disolvente, todos los ingredientes, el fármaco y el vehículo, se tienen que disolver en un disolvente común. A continuación, el disolvente se evapora y la dispersión sólida resultante precipita. La base débil, itraconazol, tiene una solubilidad acuosa extremadamente baja, 1 ng/mL a pH = 7; 4 µg/mL a pH = 1. El polímero hidrófilo, Kollicoat IR, es soluble en agua y en mezclas de agua/etanol 50/50 V/V. Sin embargo, disolviendo por separado el Kollicoat IR, en una mezcla de agua/etanol 50/50 V/V y el itraconazol en una mezcla de diclorometano/etanol 50/50 V/V, se puede obtener una solución bastante límpida cuando la solución de itraconazol se añade a la solución de Kollicoat IR. Si se añade ácido clorhídrico a la solución de Kollicoat IR, la solución de itraconazol/Kollicoat IR resultante es completamente límpida.

Algunos aspectos de la presente invención se realizan por un método de preparación de una dispersión sólida de un polímero soluble en agua, preferiblemente un polímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, como se reivindica en la reivindicación 1.

La mezcla de la primera y segunda soluciones es preferiblemente al menos una solución metaestable.

Otras realizaciones de la presente invención se describen en la descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Difractogramas de rayos X de A: Kollicoat IR secado por pulverización procedente de una boquilla de pulverización con una sola entrada, y B: Kollicoat IR no procesado.

5 Figura 2: Perfiles de disolución de dispersiones sólidas secadas por pulverización procedentes de dos soluciones separadas mezcladas durante 2 minutos antes del secado por pulverización para itraconazol al 10 % e itraconazol al 20 %: A) habiendo añadido ácido a la solución 1 y B) sin haber añadido ácido a la solución 1, con itraconazol cristalino como referencia.

10 Figura 3: Perfiles de disolución de dispersiones sólidas secadas por pulverización procedentes de dos soluciones separadas utilizando una boquilla de pulverización con dos entradas, A: Kollicoat IR desde la entrada superior, itraconazol desde la entrada lateral, B: Kollicoat IR desde la entrada lateral, itraconazol desde la entrada superior; itraconazol al 10 % en Kollicoat IR (■), itraconazol al 40 % en Kollicoat IR (◆), itraconazol al 60 % en Kollicoat IR (▲), itraconazol cristalino (◇) (n = 3, las barras de error indican la desviación típica (S.D.)).

15 Figura 4A: XRPDs de las siguientes muestras de arriba a abajo: A: itraconazol al 10 % en Kollicoat IR (Kollicoat IR desde la entrada superior, itraconazol desde la lateral), B: itraconazol al 10 % en Kollicoat IR (Kollicoat IR desde la lateral, itraconazol desde la superior), C: Kollicoat IR secado por pulverización, D: itraconazol cristalino.

Figura 4B: XRPDs de las siguientes muestras de arriba a abajo: A: itraconazol al 60 % en Kollicoat IR (Kollicoat IR desde la entrada superior, itraconazol desde la lateral), B: itraconazol al 60 % en Kollicoat IR (Kollicoat IR desde la lateral, itraconazol desde la superior), C: Kollicoat IR secado por pulverización, D: itraconazol cristalino.

20 Figura 5: Perfiles de disolución de dispersiones sólidas de itraconazol y Kollicoat IR representando A las dispersiones sólidas secadas por pulverización a partir de un disolvente ternario no ácido, representando B las dispersiones sólidas que se secaron por pulverización a partir de un disolvente ternario ácido; (◆) itraconazol al 10 % en Kollicoat IR, (■) itraconazol al 20 % en Kollicoat IR, (◇) itraconazol al 30 % en Kollicoat IR, (Δ) itraconazol al 40 % en Kollicoat IR, (□) itraconazol al 50 % en Kollicoat IR, (▲) itraconazol cristalino (n = 3, las barras de error indican S.D.).

25 Figura 6A: Representaciones de XRPD de dispersiones sólidas de itraconazol y Kollicoat IR secadas por pulverización a partir de un disolvente ternario no ácido mostrando de arriba a abajo: A: itraconazol al 60 % en Kollicoat IR, B: itraconazol al 50 % en Kollicoat IR, C: itraconazol al 40 % en Kollicoat IR, D: itraconazol al 30 % en Kollicoat IR, E: itraconazol al 20 % en Kollicoat IR, F: itraconazol al 10 % en Kollicoat IR, G: kollicoat IR, H: itraconazol cristalino.

30 Figura 6B: Representaciones de XRPD de dispersiones sólidas de itraconazol y Kollicoat IR secadas por pulverización a partir de un disolvente ternario ácido mostrando de arriba a abajo: A: itraconazol al 60 % en Kollicoat IR, B: itraconazol al 50 % en Kollicoat IR, C: itraconazol al 40 % en Kollicoat IR, D: 30 %.

Descripción detallada**Definiciones**

35 El término "prácticamente insoluble" como se usa aquí se aplica a los fármacos que son esencialmente totalmente insolubles en agua o que son al menos escasamente solubles en agua. Más específicamente, el término se aplica a cualquier fármaco que tiene una relación de la dosis (mg) a la solubilidad acuosa (mg/mL) mayor que 100 mL, donde la solubilidad del fármaco es la de la forma neutra (por ejemplo, base libre o ácido libre) en agua no tamponada. Este significado incluye, pero sin limitarse a ellos, los fármacos que esencialmente no tienen ninguna solubilidad acuosa (inferior a 1,0 mg/mL).

Basándose en el BCS (sistema de clasificación biofarmacéutica de fármacos), los compuestos "escasamente solubles en agua" se pueden definir como compuestos cuya dosis más alta no es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso desde pH 1,2 a 7,5 a 37 °C. Véase Cynthia K. Brown, *et al.*, "Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds", *Pharmaceutical Technology* (Diciembre 2004).

45 De acuerdo con el manual *Pharmaceutics* (M. E. Aulton) para cualquier disolvente se define la solubilidad como la cantidad de un disolvente (g) requerida para disolver 1 g de los compuestos con lo que se define la siguiente calificación de solubilidad: 10-30 g (soluble); 30-100 g ("bastante soluble"); 100-1000 g ("poco soluble"); 1000-10000 g ("muy poco soluble" o " escasamente soluble") y más de 10000 g (prácticamente insoluble).

50 El término "fármaco" se deberá entender ampliamente e indica un compuesto que tiene propiedades beneficiosas profilácticas y/o terapéuticas cuando se administra, por ejemplo, a los seres humanos. Además, el término "fármaco *per se*" se usa a lo largo de esta memoria descriptiva con fines de comparación, y significa el fármaco cuando está en solución/suspensión acuosa sin la adición de ningún excipiente.

El término "especie bioactiva" es una abreviatura del término "especie biológicamente activa" y en la presente solicitud tiene el mismo significado que "fármaco" y estos términos se utilizan de forma intercambiable en la presente solicitud.

5 El término "compuesto bioactivo" es una abreviatura del término "compuesto biológicamente activo". Los expertos en la técnica deben considerar a un fármaco como un compuesto bioactivo.

10 El término una "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (como opuesto a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa más o menos uniformemente por todo el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es químicamente y físicamente totalmente uniforme u homogéneo o consiste en una fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida" de aquí en adelante. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes de las mismas normalmente están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja se puede explicar probablemente por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía necesaria para la disolución de los componentes a partir de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina.

15 El término "una dispersión sólida" comprende también las dispersiones que son menos homogéneas en su totalidad que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son químicamente ni físicamente totalmente uniformes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" se refiere también a partículas que tienen dominios o pequeñas regiones amorfas, microcristalinas o cristalinas (a), o a partículas amorfas, microcristalinas o cristalinas (b), o a ambas, que se dispersan más o menos uniformemente en otra fase que comprende (b), o (a), o una solución sólida que comprende (a) y (b). Dichos dominios son regiones en las que las partículas claramente marcadas por alguna característica física, de tamaño pequeño en comparación con el tamaño de la partícula completa, y distribuidas uniformemente y aleatoriamente por toda la partícula.

Una "solución metaestable" es una solución que está en un estado que no es de equilibrio que persiste durante un período de tiempo. Aunque es potencialmente inestable y transitoria puede sobrevivir para un estado relativamente de larga duración.

30 **Método de preparación de una dispersión sólida de un polímero soluble en agua con un compuesto bioactivo**

La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un compuesto bioactivo en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 \AA^2 a 200 \AA^2 , 2) un compuesto bioactivo con un coeficiente de reparto ($X_{\log P}$) en el intervalo de 4 a 9, 3) un compuesto bioactivo con más de 10 enlaces de libre rotación, 4) un compuesto bioactivo con área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 5) un compuesto bioactivo con un área superficial polar mayor que 80 \AA^2 , donde el método comprende:

40 a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de un alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y

b) disolver el compuesto bioactivo en una mezcla de un alcohol con un disolvente orgánico no alcohólico en el que el compuesto de triazol tiene una alta solubilidad, preferiblemente con una mezcla de un alcohol de cadena lineal con el disolvente orgánico o lo más preferiblemente una mezcla de etanol con el disolvente orgánico; y

45 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo un pH superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

50 La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un fármaco hidrófobo, donde el método comprende:

- a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de un alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y
- 5 b) disolver el fármaco hidrófobo en una mezcla de un alcohol con un disolvente orgánico no alcohólico en el que el compuesto de triazol tiene una alta solubilidad, preferiblemente con una mezcla de un alcohol de cadena lineal con el disolvente orgánico o lo más preferiblemente una mezcla de etanol con el disolvente orgánico; y
- c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico por ejemplo un pH superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y
- 10 d) secar por pulverización dicha solución.

La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un compuesto bioactivo en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 \AA^2 a 200 \AA^2 , 2) un compuesto bioactivo con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, 3) un compuesto bioactivo con más de 10 enlaces de libre rotación, 4) un compuesto bioactivo con área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 5) un compuesto bioactivo con un área superficial polar mayor que 80 \AA^2 , donde el método comprende:

15

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol de cadena lineal con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente una mezcla de agua/etanol con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

20

b) disolver el compuesto bioactivo en una mezcla de un disolvente orgánico no alcohólico/un alcohol de cadena lineal en la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente una mezcla de un disolvente orgánico no alcohólico/etanol mezcla en la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

25

c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

30

d) secar por pulverización dicha solución.

La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un fármaco hidrófobo, donde el método comprende:

35

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol de cadena lineal con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente dicha mezcla de agua/etanol con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

40

b) disolver el fármaco hidrófobo en una mezcla de un disolvente orgánico no alcohólico/un alcohol de cadena lineal en la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente una mezcla de un disolvente orgánico no alcohólico/etanol en la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

45

c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

50

d) secar por pulverización dicha solución.

La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un compuesto de triazol tal como 1) itraconazol, 2) un derivado de itraconazol, 3) un compuesto de triazol en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², preferiblemente de 70 Å² a 160 Å², más preferiblemente de 80 Å² a 140 Å², aún más preferiblemente de 90 Å² a 120 Å², y lo más preferiblemente de 95 Å² a 110 Å², 4) un compuesto de triazol con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8 y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 a 7, 5) un compuesto de triazol con más de 10 enlaces de libre rotación, 6) un compuesto de triazol con un área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 7) un compuesto de triazol con un área superficial polar mayor que 80 Å², con un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, donde el método comprende:

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y

b) disolver el compuesto de triazol en una mezcla de diclorometano/alcohol, preferiblemente una mezcla de diclorometano/alcohol de cadena lineal, preferiblemente una mezcla de etanol con diclorometano; y

c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un compuesto bioactivo en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², preferiblemente de 70 Å² a 160 Å², más preferiblemente de 80 Å² a 140 Å², aún más preferiblemente de 90 Å² a 120 Å². y lo más preferiblemente de 95 Å² a 110 Å², 2) un compuesto bioactivo con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8 y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 a 7, 3) un compuesto bioactivo con más de 10 enlaces de libre rotación, 4) un compuesto bioactivo con área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 5) un compuesto bioactivo con un área superficial polar mayor que 80 Å², donde el método comprende:

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y

b) disolver el compuesto bioactivo en una mezcla de diclorometano/alcohol, preferiblemente una mezcla de diclorometano/alcohol de cadena lineal, preferiblemente una mezcla de etanol con diclorometano; y

c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un fármaco hidrófobo, donde el método comprende:

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y

b) disolver el fármaco hidrófobo en una mezcla de diclorometano/alcohol, preferiblemente una mezcla de diclorometano/alcohol de cadena lineal preferiblemente una mezcla de etanol con diclorometano; y

5 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

10 La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un compuesto bioactivo en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², 2) un compuesto bioactivo con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, 3) un compuesto bioactivo con más de 10 enlaces de libre rotación, 4) un compuesto bioactivo con área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 5) un compuesto bioactivo con un área superficial polar mayor que 80 Å², donde el método comprende:

15 a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol de cadena lineal con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente dicha mezcla de agua/etanol con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

20 b) disolver el compuesto bioactivo en una mezcla de diclorometano/alcohol, preferiblemente una mezcla de diclorometano/alcohol de cadena lineal y más preferiblemente una mezcla de diclorometano/etanol en la que la relación de los fluidos está en el intervalo de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente es de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

25 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

30 La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un fármaco hidrófobo, donde el método comprende:

35 a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol de cadena lineal con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente dicha mezcla de agua/etanol con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

40 b) disolver el fármaco hidrófobo en una mezcla de diclorometano/alcohol, preferiblemente una mezcla de diclorometano/alcohol de cadena lineal y más preferiblemente una mezcla de diclorometano/etanol, en la que la relación de los fluidos está en el intervalo de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente es de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

45 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

50 La presente invención se refiere también a un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un fármaco prácticamente insoluble o escasamente soluble en agua o un fármaco que es muy poco soluble o prácticamente insoluble en agua, donde el método comprende:

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y

5 b) disolver un fármaco prácticamente insoluble, un fármaco escasamente soluble en agua o un fármaco que es muy poco soluble o prácticamente insoluble en agua, en una mezcla de un alcohol con un disolvente orgánico no alcohólico en el que el compuesto de triazol tiene una alta solubilidad, preferiblemente con una mezcla de un alcohol de cadena lineal con el disolvente orgánico o lo más preferiblemente una mezcla de etanol con el disolvente orgánico; y

10 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

15 Una realización de la presente invención se refiere a un método de preparación de una dispersión sólida de un compuesto de triazol tal como 1) itraconazol, 2) un derivado de itraconazol, 3) un compuesto de triazol en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², preferiblemente de 70 Å² a 160 Å², más preferiblemente de 80 Å² a 140 Å², aún más preferiblemente de 90 Å² a 120 Å², y lo más preferiblemente de 95 Å² a 110 Å², 4) un compuesto de triazol con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8 y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 a 7, 5) un compuesto de triazol con más de 10 enlaces de libre rotación, 6) un compuesto de triazol con un área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 7) un compuesto de triazol con un área superficial polar mayor que 80 Å², con un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, donde el método comprende:

25 a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol de cadena lineal con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente dicha mezcla de agua/etanol con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

30 b) disolver el compuesto de triazol en una mezcla de un alcohol con un disolvente orgánico no alcohólico en el que el compuesto de triazol tiene una alta solubilidad, preferiblemente con una mezcla de un alcohol de cadena lineal con el disolvente orgánico o lo más preferiblemente una mezcla de etanol con el disolvente orgánico, donde la relación de los fluidos está en el intervalo de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente es de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

35 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a un método de preparación de una dispersión sólida de un compuesto de triazol tal como 1) itraconazol, 2) un derivado de itraconazol, 3) un compuesto de triazol en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², preferiblemente de 70 Å² a 160 Å², más preferiblemente de 80 Å² a 140 Å², aún más preferiblemente de 90 Å² a 120 Å², y lo más preferiblemente de 95 Å² a 110 Å², 4) un compuesto de triazol con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8 y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 a 7, 5) un compuesto de triazol con más de 10 enlaces de libre rotación, 6) un compuesto de triazol con un área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 7) un compuesto de triazol con un área superficial polar mayor que 80 Å², con un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, donde el método comprende:

50 a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol de cadena lineal con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V, preferiblemente dicha mezcla de agua/etanol con la relación de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

b) disolver el compuesto de triazol en una mezcla de diclorometano/alcohol, preferiblemente una mezcla de diclorometano/alcohol de cadena lineal y más preferiblemente una mezcla de diclorometano/etanol, donde la relación de los fluidos está en el intervalo de 30-50/30-50 V/V o lo más preferiblemente es de 50/50 V/V o aproximadamente 50/50V; y

5 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a un método de preparación de una dispersión sólida de un compuesto de triazol tal como 1) itraconazol, 2) un derivado de itraconazol, 3) un compuesto de triazol en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², preferiblemente de 70 Å² a 160 Å², más preferiblemente de 80 Å² a 140 Å², aún más preferiblemente de 90 Å² a 120 Å², y lo más preferiblemente de 95 Å² a 110 Å², 4) un compuesto de triazol con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8 y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 a 7, 5) un compuesto de triazol con más de 10 enlaces de libre rotación, 6) un compuesto de triazol con un área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o

20 7) un compuesto de triazol con un área superficial polar mayor que 80 Å², con un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, donde el método comprende:

a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, por separado en una mezcla de agua/alcohol, preferiblemente una mezcla de alcohol de cadena lineal con agua o una mezcla de etanol con agua; y

25 b) disolver el compuesto de triazol en una mezcla de alcohol con un disolvente no orgánico, en el que el compuesto de triazol tiene una alta solubilidad, preferiblemente con una mezcla de un alcohol de cadena lineal con el disolvente orgánico o lo más preferiblemente una mezcla de etanol con el disolvente orgánico; y

30 c) mezclar las dos soluciones para obtener una cantidad total de sólido disuelto de 1 a 15 g por 100 mL, preferiblemente 2 a 10 g por 100 mL, todavía más preferiblemente 3 a 7 g por 100 mL y lo más preferiblemente aproximadamente 5 g por 100 mL y opcionalmente con la adición de un ácido a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH ácido por ejemplo un pH inferior a 3, por ejemplo añadiendo el ácido a la mezcla u opcionalmente con la adición de una base a la mezcla de ambas soluciones para alcanzar un pH básico, por ejemplo superior a 10, por ejemplo añadiendo la base a la mezcla; y

d) secar por pulverización dicha solución.

35 **Sistemas de disolventes para uso en un método de preparación de una dispersión sólida de un polímero soluble en agua con un compuesto bioactivo**

En la etapa (a) de un método, según la presente invención, un polímero soluble en agua, preferiblemente un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, se disuelve en agua o en una mezcla que comprende agua y al menos un primer alcohol para formar una primera solución.

40 En la etapa (a) de una realización alternativa del método, según la presente invención, un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, se disuelve en una mezcla de agua/primer alcohol.

El al menos un primer alcohol usado en la etapa a) es preferiblemente un alcohol de cadena lineal tal como etanol.

45 El al menos un primer alcohol usado en la etapa a) se selecciona en particular preferiblemente del grupo que consiste en etanol, n-butanol (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-OH), isopropanol, (CH₃-CH(-OH)-CH₃), n-propanol (CH₃-CH₂-CH₂-OH), metanol (CH₃-OH) o mezclas de los mismos, siendo el etanol particularmente preferido.

50 La relación de agua a alcohol en la etapa a) está preferiblemente en el intervalo de 30/50 a 50/30 v/v. En la etapa (b) de un método, según la presente invención, al menos un compuesto bioactivo, tal como un fármaco clase II del BCS o un fármaco clase IV del BCS, se disuelve en una mezcla que comprende al menos un segundo alcohol y al menos un disolvente orgánico no alcohólico para formar una segunda solución.

En la etapa (b) de una realización alternativa del método, según la presente invención, al menos un compuesto bioactivo, tal como un fármaco clase II del BCS o un fármaco clase IV del BCS, se disuelve en una mezcla de un segundo alcohol con un disolvente orgánico no alcohólico en el que el compuesto tiene una alta solubilidad.

5 En la etapa (b) el compuesto bioactivo se disuelve preferiblemente en un disolvente orgánico (que contiene carbono) tal como diclorometano y un alcohol de cadena lineal tal como etanol.

El al menos un segundo alcohol usado en la etapa b) se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en etanol, n-butanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), isopropanol, ($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{-OH})\text{-CH}_3$), n-propanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), metanol ($\text{CH}_3\text{-OH}$), 2-propanol y hexafluoro-isopropanol, o mezclas de los mismos, siendo el etanol particularmente preferido.

10 El al menos un primer alcohol es preferiblemente el mismo que el al menos un segundo alcohol.

El al menos un disolvente orgánico no alcohólico usado en la etapa b) se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrocarburos halogenados, éter, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, disolventes apróticos polares y ácidos orgánicos, o diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N-metil-pirrolidinona, cloroformo, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexano, benceno, tolueno, éter dietílico y acetato de etilo, siendo el diclorometano particularmente preferido. El disolvente orgánico (que contiene carbono) es preferiblemente diclorometano (CH_2Cl_2) u otros disolventes de reacción inertes tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-propanol, N-metil-pirrolidinona, cloroformo, hexafluoroisopropanol y similares. Los disolventes alternativos particularmente adecuados para el diclorometano son los disolventes apróticos polares seleccionados del grupo de 1,4-dioxano ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$), tetrahidrofurano ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), acetona ($\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$), acetonitrilo ($\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$), dimetilformamida ($\text{H-C(=O)N(CH}_3)_2$) o dimetil-sulfóxido ($\text{CH}_3\text{-S(=O)-CH}_3$) o miembros seleccionados del grupo de los disolventes no polares tales como hexano ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), benceno (C_6H_6), tolueno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$), éter dietílico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$), cloroformo (CHCl_3), acetato de etilo ($\text{CH}_3\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_3$). Por otra parte el disolvente orgánico (que contiene carbono) apropiado para el significado de esta invención es un disolvente en el que es soluble el compuesto bioactivo o fármaco escasamente soluble en agua, o es un disolvente orgánico en el que un fármaco escasamente soluble en agua tiene alta solubilidad. Por ejemplo un compuesto orgánico tal como un alcohol fluorado por ejemplo hexafluoroisopropanol, ($\text{HFIP-(CF}_3)_2\text{CHOH}$) que presenta fuertes propiedades de unión a hidrógeno se puede usar para disolver sustancias que sirven como aceptores de enlaces de hidrógeno, tales como amidas y éteres, que son escasamente solubles en agua. Los compuestos bioactivos o fármacos de la clase de las amidas contienen dipolos de carbonilo (C=O) y éter (N-C) que resultan de los enlaces covalentes entre átomos electronegativos de oxígeno y nitrógeno y átomos de carbono electro-neutros, mientras que las amidas primarias y secundarias contienen también dos y uno dipolos N-H, respectivamente. La presencia de un dipolo C=O y, en menor medida un dipolo N-C, permite que las amidas actúen como aceptores de enlaces H, lo que hace que el HFIP (hexafluoroisopropanol) sea un disolvente apropiado. Por ejemplo otro grupo de disolventes orgánicos son los disolventes no polares por ejemplo hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, cloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), donde el más preferido es diclorometano (DCM) o cloruro de metileno, que es un disolvente apropiado para compuestos bioactivos o fármacos tales como diazepam, alfa-metil-p-tirosina, fenciclidina, ácido quinolínico, simvastatina, lovastatina; paclitaxel, alcaloides, cannabinoides. Existen archivos y bases de datos de los disolventes y fármacos comunes [tal como COSMOfiles (Trademark) de Cosmologic GmbH & Co, GK] disponibles para los expertos para seleccionar un disolvente apropiado para cargar los compuestos biológicamente activos escasamente solubles conocidos en los óxidos mesoporosos recetados. Para los fármacos de nueva estructura se puede calcular la solubilidad en cualquier disolvente utilizando criterios termodinámicos que contienen propiedades físicas básicas y relaciones de equilibrio de fases por ejemplo mediante química asistida por ordenador y sistemas expertos en dinámica de fluidos (T. Bieker, K. H. Simmrock, Comput. Chem. Eng. 18 (Suppl. 1) (1993) S25-S29; K. G. Joback, G. Stephanopoulos, Adv. Chem. Eng. 21 (1995) 257-311; L. Constantinou, K. Bagherpour, R. Gani, J. A. Klein, D. T. Wu, Comput. Chem. Eng. 20 (1996) 685-702; J. Gmehling, C. Moellmann, Ind. Eng. Chem. Res. 37 (1998) 3112-3123; M. Hostrup, P. M. Harper, R. Gani, Comput. Chem. Eng. 23 (1999) 1395-1414 y R. Zhao, H. Cabezas, S. R. Nishtala, Green Chemical Syntheses and Processes, ACS Symposium Series 767, American Chemical Society, Washington, D.C., 2000, pp. 230-243.) tal como COSMOfrag/COSMOtherm (Trademark) de Cosmologic GmbH & Co, GK, que interactúan con las bases de datos de múltiples moléculas caracterizadas. Otra oportunidad es la disponibilidad que tienen los expertos de analizadores automáticos de la solubilidad de los fármacos tales como Biomek® FX de Millipore para analizar sin carga indebida la solubilidad en agua del compuesto seleccionado.

En otra realización el disolvente no alcohólico de la etapa b) es un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido palmoico.

La relación de al menos un segundo alcohol con respecto al disolvente no alcohólico en la etapa b) está preferiblemente en el intervalo de 30/50 a 50/30 v/v.

La mezcla de la primera y segunda soluciones es preferiblemente una tercera solución.

5 El tiempo de mezclado de la primera y segunda soluciones en la etapa (c) del método, según la presente invención, varía preferiblemente de 1 a 30 minutos.

Preferiblemente la concentración del fármaco en la mezcla de la primera y segunda soluciones o la tercera solución está en el intervalo entre 0,1 a 150 mg/mL, siendo preferido 2 a 10 g por 100 mL, siendo particularmente preferido 3 a 7 g por 100 mL y siendo especialmente preferido como máximo aproximadamente 5 g por 100 mL.

10 Preferiblemente la concentración de compuesto bioactivo en la mezcla de la primera y segunda soluciones o la tercera solución está en el intervalo entre 2 a 10 g por 100 mL, siendo preferido 3 a 7 g por 100 mL y siendo particularmente preferido como máximo aproximadamente 5 g por 100 mL.

Ácidos

15 Se puede añadir opcionalmente un ácido a la primera solución, a la segunda solución o a la mezcla de la primera y segunda soluciones (tercera solución) en el procedimiento según la presente invención. El ácido añadido opcionalmente es un ácido inorgánico u orgánico.

Se prefiere la adición de un ácido inorgánico a la primera solución en el procedimiento según la presente invención, siendo particularmente preferida la adición de ácido clorhídrico.

20 En otra realización se añade preferiblemente un ácido a la segunda solución en la etapa b). Más preferiblemente se añade a la segunda solución en la etapa b), al menos un ácido inorgánico o al menos un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido palmoico.

25 El ácido inorgánico añadido se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en ácidos hidrohálidos por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y los ácidos similares. El ácido orgánico añadido se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico y los ácidos similares. Un ácido específico se puede seleccionar basándose en el pKa de un compuesto.

30 La adición de ácido clorhídrico es particularmente preferida.

35 En otra realización se añade preferiblemente un ácido a la mezcla de la primera y segunda soluciones para alcanzar un pH ácido, con ácidos, incluyendo ácidos inorgánicos incluyendo ácidos hidrohálidos por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos incluyendo acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico y los ácidos similares.

Bases

40 Se puede añadir opcionalmente una base a la primera solución, a la segunda solución o a la mezcla de la primera y segunda soluciones (tercera solución) en el procedimiento según la presente invención.

Se añade preferiblemente una base a la segunda solución en la etapa b), siendo seleccionada la base añadida preferiblemente del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, piridina, morfolina, N-metil-morfolina, trietilamina, N,N-di-isopropil-etilamina, dimetilamina.

45 La base añadida se selecciona en particular preferiblemente del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidruro de sodio, trietilamina, N,N-di-isopropil-etilamina y similares.

Compuesto bioactivo

El compuesto bioactivo usado en el método, según la presente invención, preferiblemente tiene un área superficial polar (PSA) en el intervalo de 70 Å² a 160 Å², siendo particularmente preferido de 80 Å² a 140 Å², siendo especialmente preferido de 90 Å² a 120 Å² y siendo en particular especialmente preferido de 95 Å² a 110 Å².

El compuesto bioactivo usado en el método, según la presente invención, preferiblemente tiene un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 5 a 8, siendo particularmente preferido el intervalo de 6 a 7.

Fármacos

5 En una realización preferida de la presente invención el compuesto bioactivo es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en itraconazol, fluconazol, terconazol, ketoconazol, saperconazol, sulfasalazina, griseofulvina, griseoverdina, atovacuona, ciclosporina, digoxina, espironolactona, ibuprofeno, ritonavir, nevirapina, lopinavir, clofazimina, diloxanida furoato, glibenclamida, nefedipina, danazol, carbamazepina y aciclovir.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, el fármaco es itraconazol o un fármaco relacionado, tal como fluconazol, terconazol, ketoconazol, y saperconazol.

10 En una realización especialmente preferida, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en itraconazol y ciclosporina.

15 El itraconazol es un medicamento usado para tratar infecciones fúngicas y es eficaz frente a un amplio espectro de hongos incluyendo los dermatofitos (infecciones de tiña), candida, malassezia, y cromoblastomycosis. El itraconazol actúa destruyendo la pared celular y las enzimas críticas de las levaduras y otros agentes infecciosos fúngicos. El itraconazol puede reducir también los niveles de testosterona, lo que le hace útil para tratar el cáncer de próstata y puede reducir la producción de excesivas hormonas corticosteroides suprarrenales, lo que le hace útil para el síndrome de Cushing. El itraconazol está disponible en cápsulas y como solución oral. Para las infecciones fúngicas la dosis recomendada de las cápsulas orales es de 200-400 mg una vez al día.

20 El itraconazol está disponible en forma de cápsulas desde 1992, en forma de solución oral desde 1997, y como una formulación intravenosa desde 1999. Puesto que el itraconazol es un compuesto altamente lipófilo, alcanza altas concentraciones en los tejidos grasos y exudados purulentos. Sin embargo, su penetración en los fluidos acuosos es muy limitada. La acidez gástrica y los alimentos influyen en gran medida sobre la absorción de la formulación oral (Bailey, *et al.*, *Pharmacotherapy*, 10: 146-153 (1990)). La absorción de itraconazol en cápsulas orales es variable e imprevisible, a pesar de tener una biodisponibilidad del 55 %.

25 Otros fármacos adecuados incluyen fármacos anti-infecciosos, tales como griseofulvina y compuestos relacionados tal como griseoverdina; algunos fármacos anti malaria (por ejemplo Atovacuona); moduladores del sistema inmunitario (por ejemplo ciclosporina); y fármacos cardiovasculares (por ejemplo digoxina y espironolactona); e ibuprofeno. En adición, se pueden usar esteroides o esteroides. Se pueden usar también en las composiciones fármacos tales como danazol, carbamazepina, y aciclovir.

30 El danazol se deriva de la etisterona y es un esteroide sintético. El danazol es el 17 α -pregna-2,4-dien-20-ino[2,3-d]-isoxazol-17-ol, tiene la fórmula C₂₂H₂₇NO₂, y un peso molecular de 337,46. El danazol es una hormona esteroidea sintética que se parece a un grupo de hormonas naturales (andrógenos) que se encuentran en el cuerpo. Se usa el danazol en el tratamiento de la endometriosis. Es útil también en el tratamiento de la enfermedad de pecho fibrosis quística y en el angioedema hereditario. El danazol actúa para reducir los niveles de estrógenos inhibiendo la producción de las hormonas denominadas gonadotropinas por la hipófisis. Las gonadotropinas normalmente estimulan la producción de hormonas sexuales tales como estrógenos y progestógenos, que son responsables de procesos corporales tales como la menstruación y la ovulación. El danazol se administra oralmente, tiene una biodisponibilidad que no está directamente relacionada con la dosis, y una semivida de 4-5 horas. Los incrementos de la dosis de danazol no son proporcionales a los incrementos de las concentraciones plasmáticas. Se ha demostrado que doblando la dosis se puede obtener solamente un incremento de 30-40 % en la concentración plasmática. Las concentraciones pico de danazol tienen lugar antes de las 2 horas, pero el efecto terapéutico usualmente no aparece durante aproximadamente 6-8 semanas después de tomar las dosis diarias.

35 El aciclovir es un análogo de nucleósido sintético que actúa como un agente antivírico. El aciclovir está disponible para administración oral en forma de cápsulas, comprimidos y suspensión. Es un polvo blanco cristalino designado como 2-amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxietoxi)metil]-6H-purin-6-ona, tiene una fórmula empírica C₈H₁₁N₅O₃ y un peso molecular de 225.

40 El aciclovir tiene una biodisponibilidad absoluta de 20 % a una dosis de 200 mg administrada cada 4 horas, con una semivida de 2,5 a 3,3 horas. En adición, la biodisponibilidad disminuye con dosis crecientes. A pesar de su baja biodisponibilidad, el aciclovir es altamente específico en su actividad inhibitoria de los virus debido a su alta afinidad para la timidina-cinasa (TK) (codificada por el virus). La TK convierte el aciclovir en un análogo de nucleósido que evita la replicación del DNA viral mediante la inhibición y/o inactivación de la DNA-polimerasa viral, y a través de la terminación del crecimiento de la cadena de DNA viral.

45 La carbamazepina se usa en el tratamiento de la epilepsia psicomotora, y como un complemento en el tratamiento de epilepsias parciales. También puede aliviar o disminuir el dolor que está asociado con la neuralgia del trigémino.

Se ha encontrado también que la carbamazepina administrada como una monoterapia o en combinación con litio o neurolépticos es útil en el tratamiento de la manía aguda y en el tratamiento profiláctico de los trastornos bipolares.

La carbamazepina es un polvo blanco o casi blanco, se designa como 5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida, y tiene un peso molecular de 236,77. Es prácticamente insoluble en agua y es soluble en alcohol y en acetona. La absorción de carbamazepina es relativamente baja, a pesar de una biodisponibilidad de 89 % para la forma de comprimidos. Cuando se toman en una dosis oral única, los comprimidos y los comprimidos para chupar de carbamazepina dan los picos de las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina sin cambios en el período de 4 a 24 horas. El intervalo terapéutico para la concentración plasmática en estado estacionario de carbamazepina generalmente cae entre 4 y 10 mcg/mL.

10 Otros compuestos representativos de la Clase II son los antibióticos para matar el *Helicobacter pylori* que incluyen amoxicilina, tetraciclina y metronidazol o los agentes terapéuticos que incluyen los depresores de ácido (los bloqueantes de H₂ incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; los inhibidores de la bomba de protones incluyen omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, y pantoprozol), los agentes que mejoran la defensa mucosal (sales de bismuto; subsalicilato de bismuto) y/o los agentes mucolíticos (megaldrato).

15 Muchos de los fármacos de Clase II conocidos son hidrófobos, e históricamente han sido difíciles de administrar. Además, a causa de la hidrofobicidad, tienden a tener una variación significativa de la absorción dependiendo de si el paciente ha comido o está en ayunas en el momento de tomar el fármaco. Esto a su vez puede afectar el nivel del pico de la concentración en suero, haciendo más complejo el cálculo de la dosis y de los regímenes posológicos. Muchos de estos fármacos son relativamente baratos, de forma que se requieren métodos sencillos de formulación y es aceptable alguna ineficiencia en el rendimiento.

Otros fármacos incluyen fármacos anti-infecciosos tales como sulfasalazina, ritonavir, nevirapina, lopinavir (antiviral); clofazina (leprostático); diloxanida furoato (anti-améebico); glibenclamida (anti-diabetes); nifedipina (anti-anginal); espironolactona (diurético); fármacos esteroideos tales como danazol; carbamazepina, y anti-virales tal como aciclovir.

25 Ejemplos de fármacos que se pueden usar, incluyen acetazolamida, furosemida, tobramicina, cefuroximina, alopurinol, dapsona, doxiciclina, paracetamol, ácido nalidíxico, clorotiazida, tobramicina, ciclosporina, tacrolimus, y paclitaxel. El tacrolimus es un macrólido inmunodepresor producido por el *Streptomyces tsukubaensis*. El tacrolimus prolonga la supervivencia del hospedante y del injerto trasplantado en modelos animales de trasplante de hígado, riñón, corazón, médula ósea, intestino delgado y páncreas, pulmón y tráquea, piel, córnea, y extremidades. El tacrolimus actúa como un inmunodepresor a través de la inhibición de la activación de los T-linfocitos mediante un mecanismo que es desconocido. El tacrolimus tiene una fórmula empírica de C₄₄H₆₉NO 12.H₂O y un peso molecular de 822,05. El tacrolimus se presenta como cristales blancos o polvo cristalino. Es prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en etanol, y muy soluble en metanol y cloroformo. El tacrolimus está disponible para administración oral como cápsulas o como una solución estéril para inyección. La absorción de tacrolimus desde el tracto gastro-intestinal después de la administración oral es incompleta y variable. La biodisponibilidad absoluta de tacrolimus es aproximadamente 17 % en una dosis de 5 mg tomada dos veces al día. El paclitaxel es un agente quimioterapéutico que presenta actividad citotóxica y antitumoral. El paclitaxel es un producto natural obtenido por un procedimiento semi-sintético del *Taxus baccata*. Aunque tiene una reputación inequívoca de un enorme potencial terapéutico, el paclitaxel tiene algunos inconvenientes relacionados con el paciente como un agente terapéutico.

30 Estos provienen parcialmente de su solubilidad extremadamente baja en agua, que hace difícil proporcionarlo en una forma farmacéutica adecuada. Debido a la pobre solubilidad acuosa de paclitaxel, la formulación clínica actualmente aprobada (U.S. FDA) consiste en una solución de 6 mg/mL de paclitaxel en 50 % de aceite de ricino polioxielilado (CREMOPHOR EL®) y 50 % de alcohol deshidratado. Am. J. Hosp. Pharm., 48:1520-24 (1991). En algunos casos, aparecen reacciones graves, incluyendo hipersensibilidad, en relación con el CREMOPHOR®

35 administrado conjuntamente con paclitaxel para compensar su baja solubilidad en agua. Como resultado de la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad frente a las formulaciones comerciales de paclitaxel y el potencial de precipitación de paclitaxel en la sangre, la formulación debe ser perfundida durante varias horas. En adición, los pacientes deben ser pretratados con esteroides y antihistaminas antes de la perfusión. El paclitaxel es un polvo cristalino blanco o casi blanco disponible en una solución no acuosa para inyección. El paclitaxel es altamente

40 lipófilo e insoluble en agua.

45 En una realización preferida de la presente invención el compuesto bioactivo es un fármaco seleccionado del grupo que consiste en acetazolamida, furosemida, tobramicina, cefuroximina, alopurinol, dapsona, doxiciclina, paracetamol, ácido nalidíxico, clorotiazida, tobramicina, ciclosporina, tacrolimus, paclitaxel, prostaglandinas, incluyendo prostaglandina E₂, prostaglandina F₂ y prostaglandina E₁, inhibidores de la proteinasa incluyendo

50 indinavir, nelfinavir, saquinavir, citotóxicos, incluyendo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, zorubicina, mitoxantrona, amsacrina, vinblastina, vincristina, vindesina, dactiomicina, bleomicina, metalocenos, incluyendo dicloruro de metaloceno de titanio, y conjugados de lípidos-fármaco, incluyendo estearato de diminazeno

y oleato de diminazeno, cloroquina, mefloquina, primaquina, vancomicina, vecuronio, pentamidina, metronidazol, nimorazol, tinidazol, atovacuona y buparvacuona.

5 Ejemplos de compuestos que son escasamente solubles en agua son los fármacos escasamente solubles que se pueden tomar de los grupos de las prostaglandinas, por ejemplo prostaglandina E2, prostaglandina F2 y prostaglandina E1, inhibidores de la proteinasa, por ejemplo indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, citotóxicos, por ejemplo paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, zorubicina, mitoxantrona, amsacrina, vinblastina, vincristina, vindesina, dactiomicina, bleomicina, metalocenos, por ejemplo dicloruro de metaloceno de titanio, y conjugados de lípidos-fármaco, por ejemplo estearato de diminazeno y oleato de diminazeno, y anti-infecciosos generalmente escasamente insolubles tales como griseofulvina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, clindamicina, fármacos especialmente antiparasitarios, por ejemplo cloroquina, mefloquina, primaquina, vancomicina, vecuronio, pentamidina, metronidazol, nimorazol, tinidazol, atovacuona, buparvacuona, nifurtimox y fármacos anti-inflamatorios, por ejemplo ciclosporina, metotrexato, azatioprina.

15 La presente invención se refiere en una realización a 1) itraconazol, 2) un derivado de itraconazol, 3) un compuesto de triazol en el que el área superficial polar (PSA) está en el intervalo de 60 Å² a 200 Å², preferiblemente de 70 Å² a 160 Å², más preferiblemente de 80 Å² a 140 Å², aún más preferiblemente de 90 Å² a 120 Å², y lo más preferiblemente de 95 Å² a 110 Å², 4) un °Å compuesto de triazol con un coeficiente de reparto (XlogP) en el intervalo de 4 a 9, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8 y lo más preferiblemente en el intervalo de 6 a 7, 5) un compuesto de triazol con más de 10 enlaces de libre rotación, 6) un compuesto de triazol con un área superficial polar (PSA) en el intervalo entre 80 y 200, un coeficiente de reparto en el intervalo entre 3 y 8 y con 8 a 16 enlaces de libre rotación o 7) un compuesto de triazol con un área superficial polar mayor que 80 Å.

Ejemplos

Materiales

El itraconazol se obtuvo de Janssen Pharmaceutics (Beerse, Belgium) y el Kollicoat IR de BASF (Ludwigshafen, Germany).

25 Técnicas de evaluación

Difracción de rayos X en polvo:

30 La difracción de rayos X en polvo se realizó a temperatura ambiente con un difractómetro automático X'Pert PRO (PANalytical, The Netherlands) en geometría de Bragg-Brentano con rotación del soporte de la muestra plano con un tiempo de rotación de 4 s. Para la recogida de los datos se usó un X'Pert Data Collector version 2.2c (PANalytical, The Netherlands). En el haz de luz incidente se instalaron una rendija Soller de 0,04 radianes, una máscara de 10 mm y una rendija de divergencia programable. En el haz de luz difractado se instalaron una rendija anti-dispersión programable y una rendija Soller de 0,04 radianes. Se obtuvo la K α_1 -radiación de Cu ($\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$) con un Ni-filtro de 0,02 mm. El área irradiada y observada fue de 100 mm². La longitud irradiada y observada fue de 10 mm. Se detectaron los rayos difractados con un detector X'celerator RTMS con una longitud activa de 2,122°. Se recogieron los datos de modo continuo en la región de $7^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$ con un tamaño de etapa de 0,0021° 2 θ y un tiempo de 35 contaje de 19,7 s. El tubo de rayos X se fijó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. Se analizaron los difractogramas utilizando X'pert Data Viewer version 1.2a.

Análisis del contenido de itraconazol

40 Se disolvieron aproximadamente 50 mg de las dispersiones sólidas en 50 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) y se determinó el contenido de itraconazol por HPLC, como se describe a continuación, utilizando una serie de diluciones de itraconazol en DMSO. Los contenidos exactos se utilizaron para calcular la cantidad total de itraconazol en los experimentos de disolución. Los experimentos se realizaron por triplicado.

Ensayo de disolución

45 Se realizaron los experimentos de disolución por triplicado sobre polvos de itraconazol/Kollicoat IR® (p/p) secados por pulverización. Se realizaron los ensayos utilizando el método 2 de la USP 24 (método de las paletas) en un aparato de disolución Hanson SR8plus (Chatsworth, CA, US). Para simular la disolución de un compuesto débilmente básico en el estómago, se utilizaron 500 mL de jugo gástrico simulado sin pepsina (SGF_{sp}; USP 24) como medio de disolución a una temperatura de 37 °C y una velocidad de las paletas de 100 rpm. Se añadieron los polvos secados por pulverización (conteniendo siempre 100 mg de itraconazol) al medio de disolución. Se tomaron 50 muestras de 5 mL e inmediatamente se reemplazaron con medio de disolución fresco a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, y 240 min. Se filtraron estas muestras con filtros de Teflon de 0,45 μm (Macherey-Nagel, Duren, Germany). Se despreciaron los dos primeros mililitros. Se diluyó el resto con metanol (1/2) para evitar la precipitación, y se analizó por HPLC, como se describe a continuación.

Análisis por HPLC:

5 Se realizó el análisis por HPLC con una bomba Hitachi de Merck L7100, un detector ultravioleta (UV) (L7400), un muestreador automático (L7200) y una interfase (D7000; Merck, Darmstadt, Germany). Se utilizó una columna LiChrospher 100 RP-18 (5 µm, 12, 5 × 4) (Merck, Darmstadt, Germany). Se utilizó como fase móvil acetronitrilo/hidrogenosulfato de tetrabutilamonio 0,01 N (55:45, v/v) a un caudal de 1,0 mL/min, todos los disolventes utilizados eran de grado HPLC. El volumen de inyección fue de 20 µL, y se utilizó la detección en UV a una longitud de onda de 260 nm. El tiempo de retención para el itraconazol fue de 4,6 min.

Preparación de las soluciones:

10 Se añadió Kollicoat IR a una mezcla de agua/etanol 50/50 V/V y se agitó la dispersión y se calentó a 50 °C durante 10-15 min para obtener una solución de Kollicoat IR. Se evaluaron tanto las soluciones ácidas como las no ácidas:

Soluciones ácidas: la porción de agua consiste en 1 parte de agua desmineralizada y 1 parte de ácido clorhídrico 1 N, el pH de la solución resultante en agua/etanol fue 1-2.

Soluciones no ácidas: no se añadió ácido clorhídrico.

15 Se añadió itraconazol a una mezcla de disolventes diclorometano/etanol 50/50 V/V y se sonicó la dispersión para acelerar la disolución del itraconazol. Para las composiciones con una alta carga de fármaco fue necesario sonicar la solución de itraconazol.

20 Las dos mezclas de disolvente binario, diclorometano/etanol y agua/etanol fueron miscibles en una relación 50/50 V/V debido a la presencia de etanol. Las dos soluciones separadas se mezclaron solamente durante 2 minutos antes del secado por pulverización. Durante este periodo y el procedimiento de secado por pulverización se agitó la solución. La cantidad total de sólido fue de 5 g por 100 mL de la solución mixta en agua/etanol/diclorometano, esto es 5 % p/V con respecto a la suma de los volúmenes de ambas soluciones (itraconazol en diclorometano/etanol 50/50 V/V y Kollicoat IR en agua/etanol 50/50 V/V).

Secado por pulverización:

25 Las dispersiones sólidas se prepararon en un mini secador de pulverización B191 de Buchi (Buchi, Flawil, Switzerland). Se fijó la temperatura de entrada a 80 °C y la temperatura de salida varió de 50 a 35 °C. Se fijó el aspirador al 100 %, la bomba al 45 %, el caudal de aire era de 800 L/h. Todos los polvos secados por pulverización se secaron durante una semana en una estufa de vacío a 40 °C antes del análisis y después se conservaron en un desecador sobre P₂O₅ a 25 °C.

Se preparó una serie de dispersiones sólidas con fracciones de itraconazol/Kollicoat IR p/p que varían de 10 a 50 %.

Método 1:

35 En el primer método se utilizó una boquilla de pulverización con dos entradas separadas de modo que las soluciones se bombaron y atomizaron por separado y las gotitas sólo podían colisionar en la cámara de secado. Se secaron las muestras por pulverización en un mini secador de pulverización B191 de Buchi (Buchi, Flawil, Switzerland) y se utilizaron los siguientes parámetros del procedimiento: se sincronizó el caudal de ambas bombas a 4 mL/min, se fijó la temperatura a 80 °C, la temperatura de salida varió de 35 a 50 °C, se fijó el aspirador al 100 %, y el caudal de aire presurizado a 800 L/h. Se secaron los polvos en una estufa de vacío (-0,8 bar) a 40 °C durante un periodo de una semana, y se conservaron en un desecador sobre P₂O₅ a 25 °C. Puesto que la boquilla de pulverización tenía una entrada lateral y otra en la parte superior, se cambiaron las entradas para las dos soluciones con el fin de investigar ambas posibilidades.

Método 2:

45 En el segundo método se prepararon por separado las soluciones de itraconazol en diclorometano/etanol 50/50 V/V y de Kollicoat IR en agua/etanol 50/50 V/V como se ha descrito antes y se mezclaron antes del secado por pulverización. En lugar de una boquilla de pulverización con dos entradas se utilizó una boquilla de pulverización con una única entrada (parte superior). Con el fin de mejorar la solubilidad de itraconazol (base débil pKa = 4,0) se repitieron estos experimentos con una mezcla de HCl 0,1 N/agua 50/50 V/V en lugar de agua pura en la fase de agua/etanol 50/50 V/V y el pH resultante de la fase acuosa fue de alrededor de 0,6. Se secaron las muestras por pulverización en un mini secador de pulverización B191 de Buchi (Buchi, Flawil, Switzerland) y se utilizaron los siguientes parámetros del procedimiento: se fijó la bomba al 45 %, lo que dio como resultado un caudal de aproximadamente 6 mL/min, se fijó la temperatura a 80 °C, la temperatura de salida varió de 35 a 50 °C, se fijó el aspirador al 100 %, y el caudal de aire presurizado a 800 L/h. Se secaron los polvos en una estufa de vacío (-0,8 bar) a 40 °C durante un periodo de una semana, y se conservaron en un desecador sobre P₂O₅ a 25 °C.

Perfiles de disolución

La Figura 3 presenta los perfiles de disolución de las dispersiones sólidas de itraconazol/Kollicoat IR que se prepararon según el método 1. Todas las dispersiones sólidas tenían un perfil de disolución mejor que el fármaco cristalino puro. Sin embargo, comparado con otros sistemas de dispersión sólida de itraconazol de las publicaciones científicas este resultado es bastante pobre. De hecho, una liberación del 80 % para una dispersión sólida con una carga de fármaco del 20 % no es una excepción. Las figuras A y B representan los perfiles de disolución de las dispersiones sólidas secadas por pulverización con itraconazol procedente de la entrada lateral y Kollicoat IR procedente de la entrada superior y viceversa. En la Figura A el grado de disolución parece que aumenta con la carga de fármaco. En la Figura B por otro lado las dispersiones sólidas con una carga de fármaco de 10 y 60 % tienen una liberación similar, pero la muestra con una carga de fármaco de 40 % tiene una liberación más alta. Esto significa que no se pueden observar tendencias con respecto a la composición de fármaco-polímero y a la posición de entrada de las soluciones.

La Figura 2 presenta los perfiles de disolución de dispersiones sólidas secadas por pulverización de dos soluciones separadas mezcladas 2 minutos antes del secado por pulverización según el método 2 para itraconazol al 10 % y al 20 %: A) con la solución 1 que tiene ácido añadido y B) con la solución 1 que no tiene ácido añadido, con itraconazol cristalino como referencia. La Figura 2 muestra la liberación de itraconazol como mg en solución (500 mL) como una función del tiempo para las cuatro muestras y demuestra claramente una liberación significativamente más rápida para las dispersiones sólidas producidas con la solución 1 con ácido clorhídrico añadido tanto con itraconazol al 10 % como con itraconazol al 20 %.

La Figura 5 presenta los perfiles de disolución de ambas dispersiones sólidas obtenidas mediante secado por pulverización a través de una boquilla de pulverización con una única entrada según el método 2, en la cual 5A representa los perfiles de disolución de las muestras que fueron secadas por pulverización a partir de un disolvente ternario no ácido y 5B representa los perfiles de disolución de las muestras que fueron secadas por pulverización a partir de un disolvente ternario ácido. En ambos casos se obtuvo una mejora significativa en comparación con el primer método, y las muestras que fueron secadas por pulverización a partir de una solución ternaria ácida presentaron una mayor disolución que las muestras que fueron secadas por pulverización a partir de una solución no ácida. Para ambas series de datos, ácidas y no ácidas, se obtuvieron los mejores resultados para las muestras con una carga de fármaco de 20 y 30 %, seguido por la disolución de las muestras que contienen 10 % de itraconazol y finalmente las muestras con una carga de fármaco de 40 y 50 %. Especialmente para las muestras que fueron secadas por pulverización a partir de una solución ácida fue notable que el grado de disolución fuera superior al 90 % para una dispersión sólida con una carga de fármaco de 30 %. En comparación con los perfiles de disolución registrados de las dispersiones sólidas de itraconazol/Kollicoat IR co-extruidas, el grado de disolución es más alto para las muestras secadas por pulverización a partir del disolvente ternario ácido, pero la velocidad de disolución es más baja.

Difracción de rayos X en polvo

La Figura 4 muestra los difractogramas de rayos X para las dispersiones sólidas con la carga de fármaco más baja y más alta, 10 y 60 % respectivamente, obtenidos según el método 1. Todas las dispersiones sólidas mostraron picos de difracción de itraconazol, que indican la presencia de una fase de itraconazol cristalino. Esto explica, al menos parcialmente, los pobres resultados de la disolución. No se observaron diferencias entre los dos modos de conectar las soluciones a la boquilla de pulverización. Pero, se podrían esperar picos de difracción más grandes para las muestras que contienen 60 % de itraconazol (Figura B) que para las muestras con una carga de fármaco de 10 % (Figura A). Sin embargo, la intensidad de los picos de itraconazol es similar para ambas composiciones, lo que implica que el grado relativo de cristalinidad de itraconazol es más alto en las muestras con 10 % que en las muestras con 60 % de itraconazol.

La Figura 6 muestra los difractogramas de rayos X de las dispersiones sólidas secadas por pulverización a partir de disolventes ternarios ácidos y no ácidos según el método 2. Todas las dispersiones sólidas fueron amorfas a los rayos X y el halo del amorfo se hace más ancho cuando la cantidad de itraconazol aumenta. Una investigación más rigurosa del halo del amorfo lleva a la observación de que aparte de la principal reflexión ancha a aproximadamente $19,3^\circ 2\theta$, está claramente presente un hombro adicional ancho a aproximadamente $23^\circ 2\theta$ en el difractograma de la dispersión sólida de itraconazol/Kollicoat IR 10/90 p/p secada por pulverización a partir de una solución ácida. Este modelo de rayos X corresponde al difractograma de Kollicoat IR puro no procesado, lo que indica que la estructura del polímero en la dispersión sólida es similar a la estructura del polímero no procesado cuando se seca por pulverización a partir de una solución ácida. Cuando se seca por pulverización a partir de una solución ternaria de agua/diclorometano/etanol no ácida este hombro desaparece y sólo queda la reflexión principal a $19,3^\circ 2\theta$, indicando que la estructura interna de Kollicoat IR cambia después del secado por pulverización y se hace más amorfa.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una dispersión sólida de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG), tal como Kollicoat IR, con un fármaco muy poco soluble o prácticamente insoluble, donde el método comprende
- 5 a) disolver el copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (co-polímero de injerto PVA-PEG) por separado en una mezcla de agua/primer alcohol; y
- b) disolver el fármaco muy poco soluble o prácticamente insoluble, en una mezcla de un segundo alcohol con un disolvente orgánico no alcohólico en el que el compuesto tiene una alta solubilidad; y
- 10 c) mezclar las dos soluciones para obtener una tercera solución con una cantidad total de sólido disuelto de 0,01 g a 15 g por 100 mL; y
- d) secar por pulverización la tercera solución.
2. El método según la reivindicación 1, en el que las dos soluciones de la etapa c) se mezclan durante 1 a 30 minutos, preferiblemente durante 2 minutos, antes del secado por pulverización.
- 15 3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en itraconazol, fluconazol, terconazol, ketoconazol, saperconazol, sulfasalazina, griseofulvina, griseoverdina, atovacuona, ciclosporina, digoxina, espirolactona, ibuprofeno, ritonavir, nevirapina, lopinavir, clofazina, diloxanida furoato, glibenclamida, nefedipina, danazol, carbamazepina, y aciclovir.
- 20 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en acetazolamida, furosemida, tobramicina, cefuroximina, alopurinol, dapsona, doxiciclina, paracetamol, ácido nalidíxico, clorotiazida, tobramicina, ciclosporina, tacrolimus, paclitaxel, prostaglandinas, por ejemplo prostaglandina E2, prostaglandina F2 y prostaglandina E1, inhibidores de la proteinasa, por ejemplo indinavir, nelfinavir, saquinavir, citotóxicos, por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, zorubicina, mitoxantrona, amsacrina, vinblastina, vincristina, vindesina, dactiomicina, bleomicina, metalocenos, por ejemplo dicloruro de metaloceno de titanio, y conjugados de lípidos-fármaco, por ejemplo estearato de diminazeno y oleato de diminazeno, cloroquina, mefloquina, primaquina, vancomicina, vecuronio, pentamidina, metronidazol, nimorazol, tinidazol, atovacuona y buparvacuona.
- 25 5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el primer alcohol de la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en etanol, n-butanol, isopropanol, n-propanol, y metanol, o mezclas de los mismos.
- 30 6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el segundo alcohol de la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en etanol, n-butanol, isopropanol, n-propanol, metanol, 2-propanol, y hexafluoroisopropanol, o mezclas de los mismos.
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el primer alcohol es el mismo que el segundo alcohol.
- 35 8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente no alcohólico de la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos halogenados, éter, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, disolventes apróticos polares y ácidos orgánicos, o diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, N-metil-pirrolidinona, cloroformo, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, y acetato de etilo.
- 40 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente no alcohólico de la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, N-metil-pirrolidinona, cloroformo, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, y acetato de etilo o mezclas de los mismos.
- 45 10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la relación del agua al primer alcohol de la etapa a) está en el intervalo de 30/50 a 50/30 v/v.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la relación del alcohol al disolvente no alcohólico de la etapa b) está en el intervalo de 30/50 a 50/30 v/v.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la concentración del fármaco en la mezcla de la primera y segunda soluciones está en el intervalo entre 10 y 150 mg/mL.

13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que al menos un ácido inorgánico o al menos un ácido orgánico está presente en la tercera solución para conseguir un pH ácido.
- 5 14. El método según la reivindicación 13, en el que el ácido inorgánico o ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácidos hidrohálidos por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, y ácido palmoico.
- 10 15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que al menos una base inorgánica o al menos una base orgánica se añade a la segunda solución en la etapa b).
16. El método según la reivindicación 15, en el que la base inorgánica o la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, piridina, morfolina, N-metil-morfolina, trietilamina, N,N-di-isopropil-etilamina, y dimetilamina.

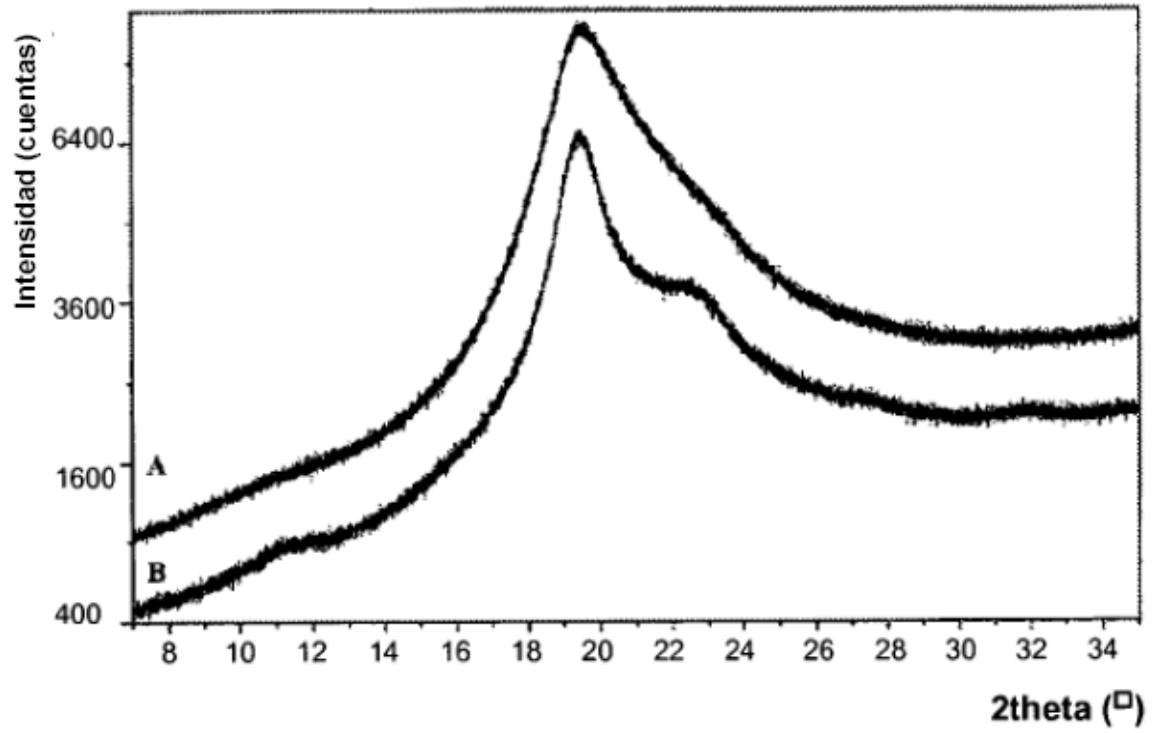


Figura 1

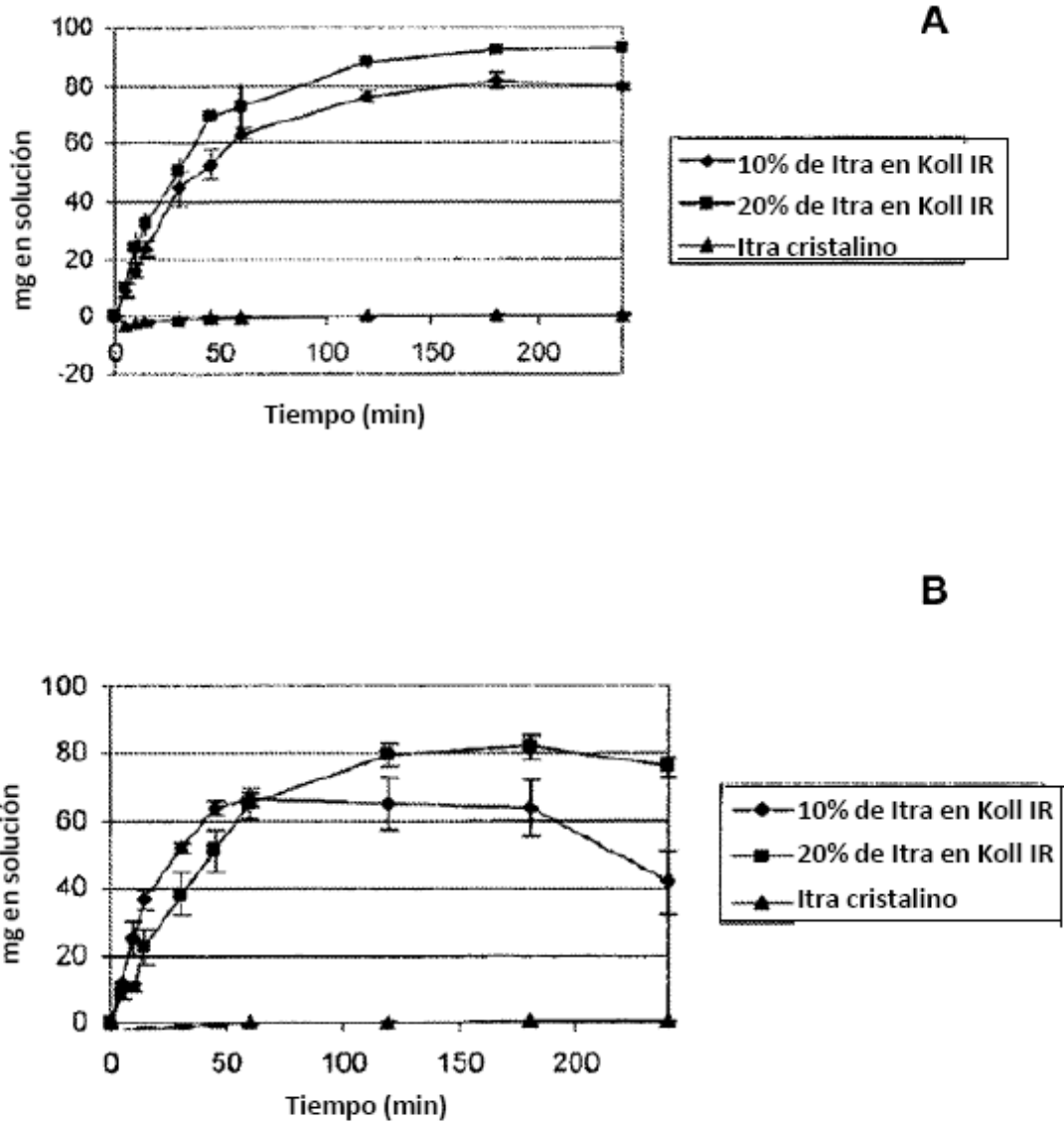


Figura 2

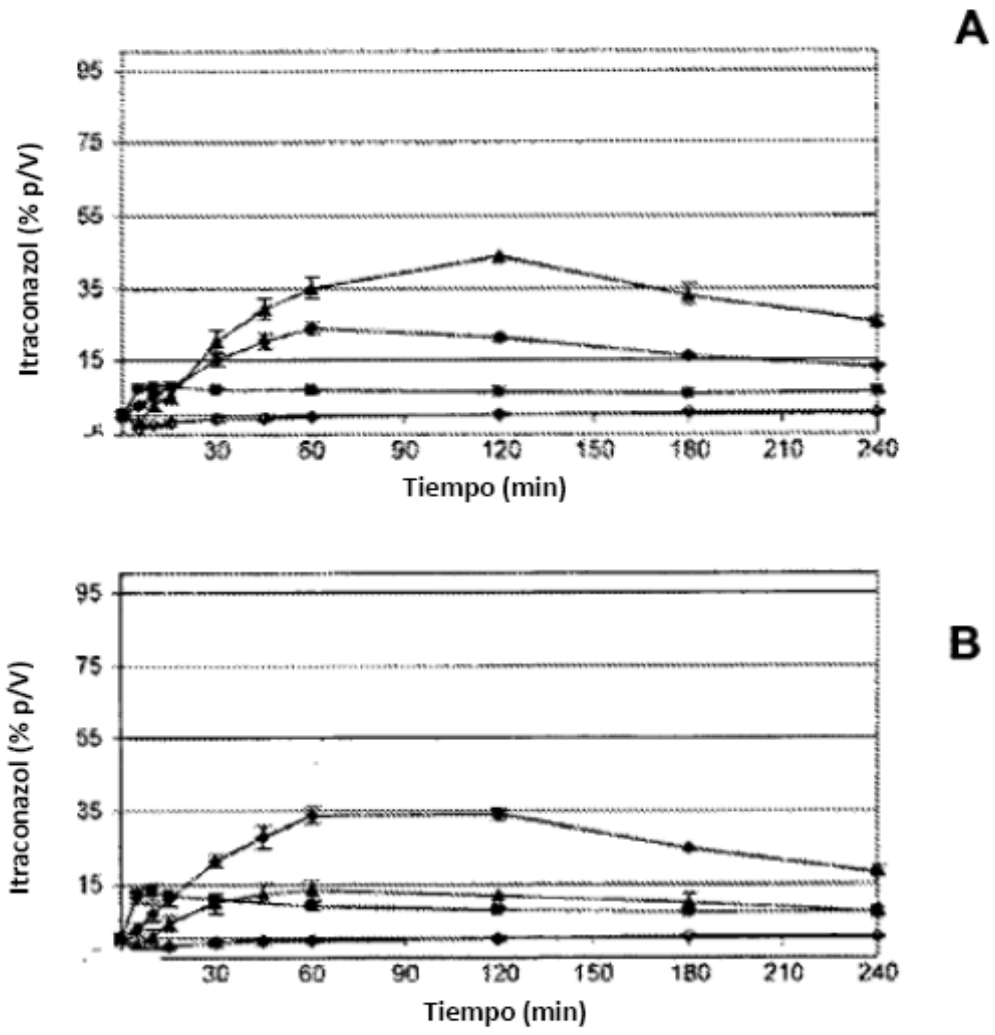


Figura 3

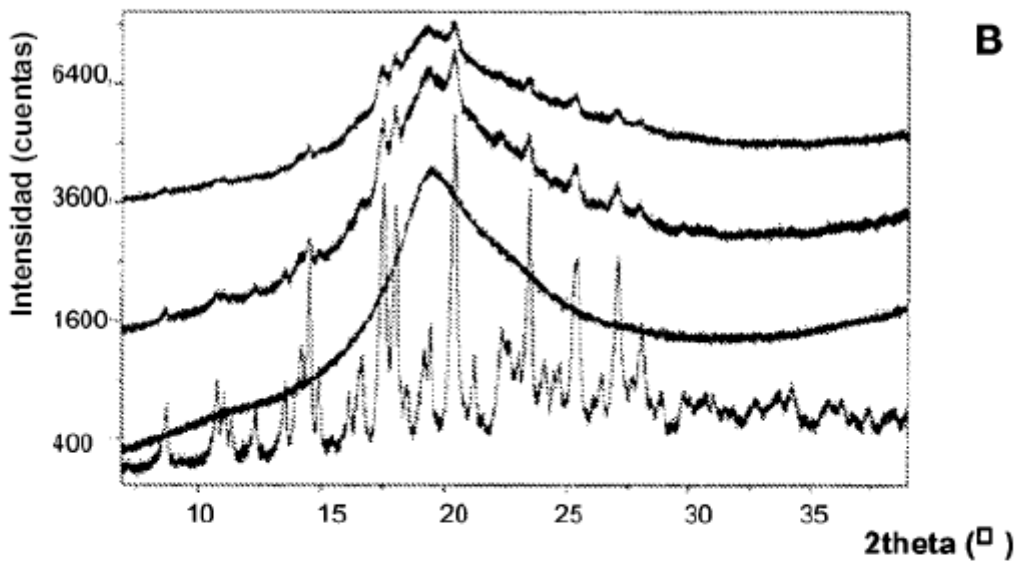
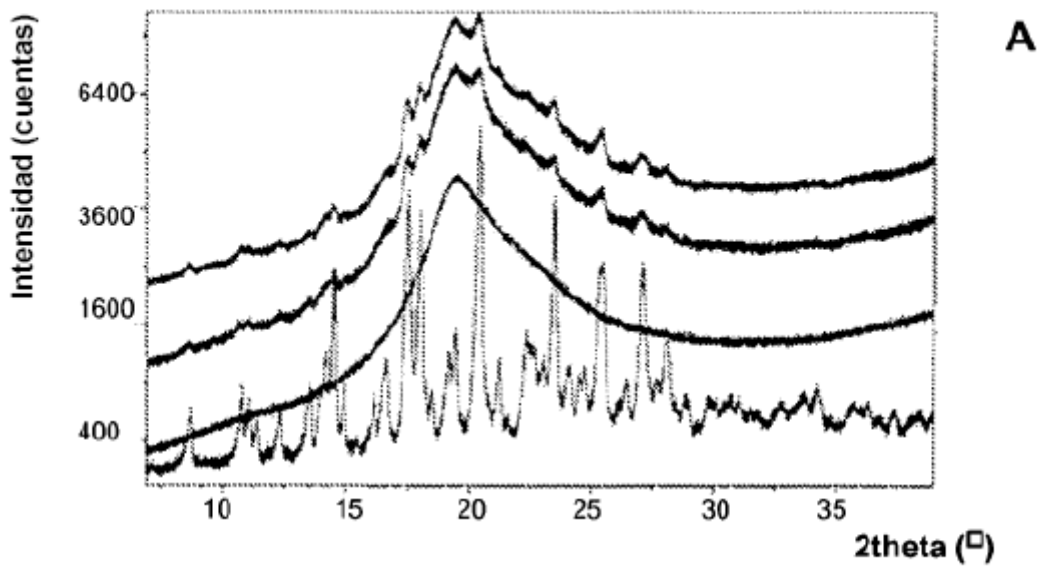


Figura 4

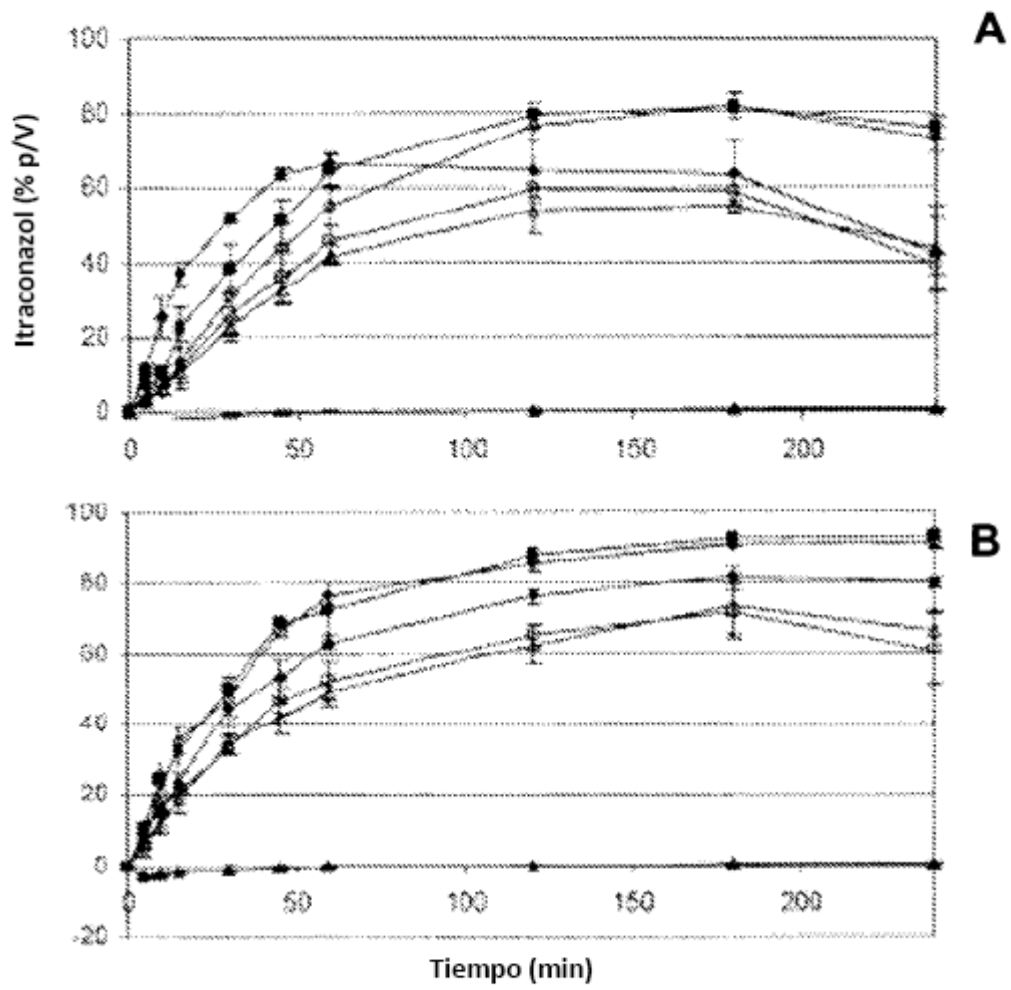


Figura 5

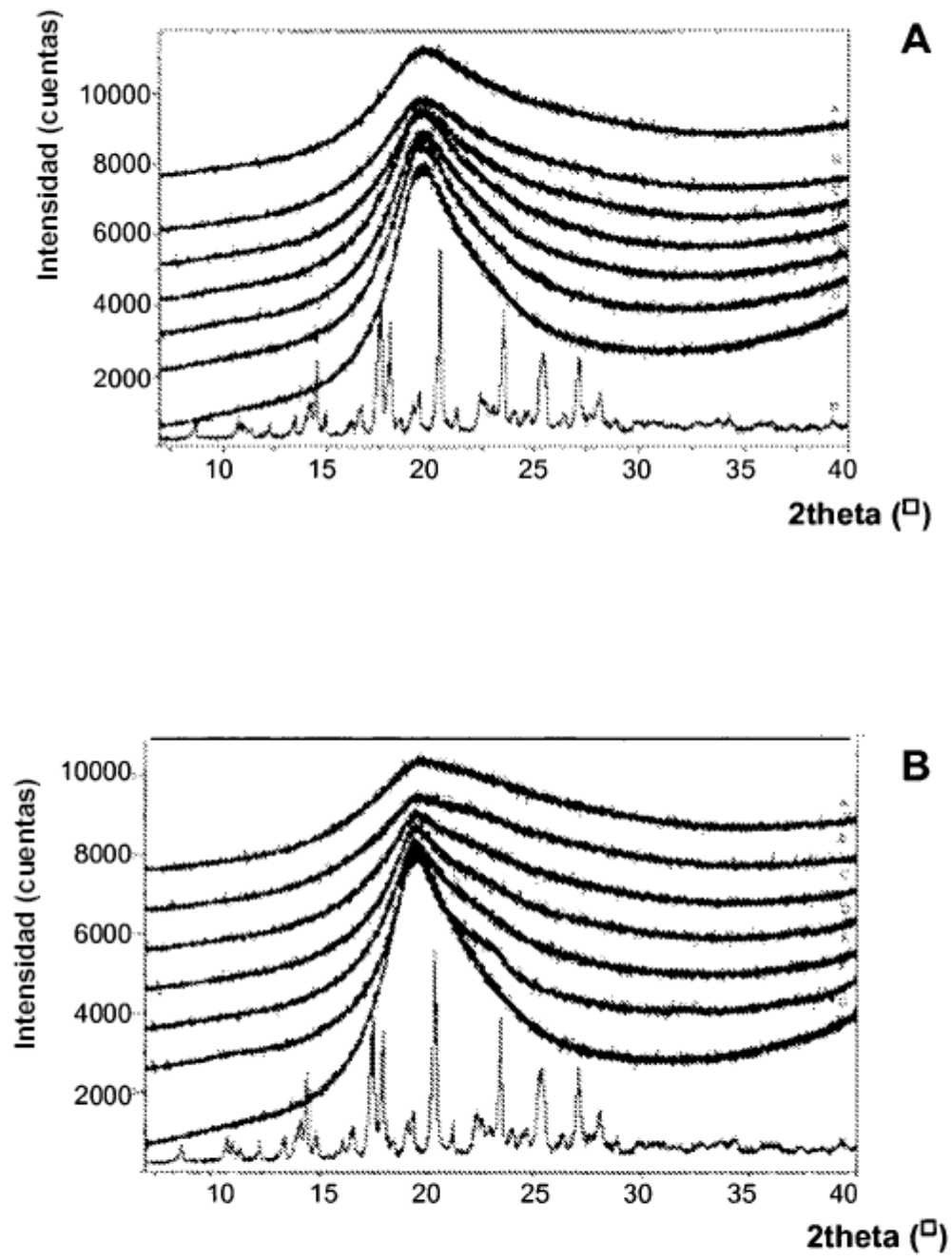


Figura 6