

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 642**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2001 E 01930593 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1276465**

54 Título: **Procedimiento mejorado para partículas de fármaco insoluble en agua**

30 Prioridad:

**20.04.2000 US 198579 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.06.2014**

73 Titular/es:

**JAGOTEC AG (100.0%)  
EPTINGERSTRASSE 51  
4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:

**PACE, GARY y  
MISHRA, AWADHESH, K.**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 469 642 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**

Procedimiento mejorado para partículas de fármaco insoluble en agua

**5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de partículas pequeñas que  
10 contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el  
intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C, y en particular a un procedimiento mejorado para la  
preparación de partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin  
descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C como una  
dispersión en un portador acuoso y como partículas pequeñas secas que contienen un fármaco escasamente  
soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no  
15 incluyendo, 100°C.

15 Existe una necesidad crítica en la industria farmacéutica y en otras industrias basadas en biología para formular  
sustancias insolubles en agua o escasamente solubles en agua útiles industrialmente dando lugar a formulaciones  
para administración oral, inyectable, por inhalación, oftálmica y otras vías de administración. Las sustancias  
insolubles en agua o escasamente solubles en agua útiles industrialmente incluyen compuestos insolubles en agua  
20 o escasamente solubles en agua útiles biológicamente, agentes de obtención de imágenes, compuestos útiles  
farmacéuticamente y en particular fármacos insolubles en agua y escasamente solubles en agua para medicina  
humana y veterinaria.

25 Las micropartículas de sustancias insolubles o escasamente solubles en agua son partículas pequeñas que tienen  
diámetros de desde nanómetros hasta micrómetros y se refieren a partículas sólidas de conformaciones irregulares,  
no esféricas o esféricas. Cuando las sustancias insolubles y escasamente solubles son sustancias útiles desde el  
punto de vista terapéutico y de diagnóstico, las formulaciones que las contienen como micropartículas o partículas  
pequeñas proporcionan algunas ventajas específicas con respecto a partículas de fármaco no micronizadas no  
30 formuladas. Estas ventajas incluyen biodisponibilidad oral mejorada de fármacos que se absorben escasamente a  
partir del tracto GI, desarrollo de formulaciones inyectables que actualmente sólo están disponibles en forma  
farmacéutica oral, formulaciones inyectables menos tóxicas que se preparan actualmente con disolventes orgánicos,  
liberación sostenida de fármacos inyectables intramusculares que actualmente se administran a través de inyección  
diaria o infusión constante, preparación de formulación oftálmica, inhalada de fármacos que no podrían formularse  
de otro modo para uso nasal u ocular, así como otras ventajas.

35 La tecnología actual para administrar fármacos insolubles tal como se describe en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup>  
5.091.188; 5.091.187 y 4.725.442 se centra en o bien (a) recubrir partículas de fármaco pequeñas con sustancias  
tensioactivas que son fosfolípidos naturales o sintéticos o bien (b) disolver el fármaco en un portador lipófilo  
adecuado y formar una emulsión estabilizada con sustancias tensioactivas que son fosfolípidos naturales o  
40 semisintéticos. Una de las características de estas formulaciones es que determinadas partículas de fármaco en  
suspensión tienden a crecer a lo largo del tiempo debido al fenómeno de disolución y nueva precipitación conocido  
como "maduración de Ostwald".

45 La patente estadounidense 5.145.684 da a conocer métodos para la preparación y dispersiones de partículas que  
consisten en principio activo cristalino que tiene una sustancia tensioactiva o modificadora de superficie adsorbida  
para mantener un tamaño promedio de partícula eficaz de menos de aproximadamente 400 nm. Sin embargo, el  
método requiere una etapa de molienda que puede dar como resultado que se añadan impurezas a la formulación a  
partir de medios de molienda fracturados.

50 Las patentes estadounidenses 5.470.583 y 5.336.507 dan a conocer métodos para la preparación de nanopartículas  
usando un fosfolípido cargado como un modificador de punto de enturbiamiento.

La patente estadounidense 5.302.401 da a conocer composiciones y métodos para formar nanopartículas con un  
55 modificador de superficie y un crioprotector absorbidos sobre las mismas.

La solicitud de patente internacional WO 99/39700 describe la preparación de nanopartículas submicrónicas a partir  
de un principio farmacológicamente activo y un material compuesto que consiste en al menos una sustancia lipídica  
y al menos una sustancia anfífila usando homogeneización a alta presión para formar una microemulsión del  
material compuesto a una temperatura superior a la temperatura de fusión de al menos uno de los materiales que  
60 forman el material compuesto y en presencia de uno o más surfactantes acuosos como sustancias tensioactivas y  
enfriando luego la microemulsión para formar una dispersión de partículas sólidas.

La patente estadounidense 5.785.976 da a conocer un procedimiento de emulsionamiento acuoso calentado y  
enfriamiento para la preparación de partículas lipídicas sólidas. En este procedimiento, se funde un agente bioactivo  
65 o lípido sólido o una mezcla de agentes bioactivos o lípidos sólidos y se añaden estabilizadores, es decir, sustancias  
tensioactivas, o bien al agente bioactivo o lípido y a la fase acuosa o bien a la fase acuosa únicamente. La fase

acuosa se calienta hasta la temperatura de la fusión antes del mezclado y puede contener estabilizadores, agentes de isotonicidad, sustancias tamponantes, crioprotectores y/o conservantes. Los agentes bioactivos y los compuestos lipídicos fundidos pueden emulsionarse en la fase acuosa mediante homogeneización a alta presión. Entonces se deja enfriar la dispersión homogeneizada hasta que se forman partículas sólidas mediante recristalización de los agentes dispersados. Los fármacos u otras sustancias bioactivas que van a incorporarse en las partículas pueden fundirse junto con los lípidos o pueden disolverse, solubilizarse o dispersarse en el fundido lipídico antes de un emulsionamiento mediante etapa de homogeneización.

La patente estadounidense 5.922.355 da a conocer un método para preparar micropartículas de tamaño submicrónico mediante métodos de reducción del tamaño de partícula en los que se reduce el tamaño de un material sólido a lo largo de un periodo de tiempo mientras está continuamente por debajo del punto de fusión del material o mediante precipitación mientras las partículas se estabilizan con fosfolípidos como sustancias tensioactivas en combinación con otros modificadores de superficie para controlar el crecimiento del tamaño de partícula y potenciar la estabilidad en almacenamiento. El uso de uno o más modificadores de superficie además de un fosfolípido proporciona valores de tamaño medio de partícula ponderado por volumen que son mucho más pequeños que lo que puede lograrse usando el fosfolípido sólo sin el uso de una sustancia tensioactiva (surfactante) adicional con la misma entrada de energía mientras se proporcionan composiciones resistentes al crecimiento del tamaño de partícula en almacenamiento. El fosfolípido y el surfactante están ambos presentes en el momento de la reducción del tamaño de partícula.

En un aspecto, aunque es ventajoso en muchos casos usar formulaciones farmacéuticas particuladas en las que los tamaños de partícula se estabilizan mediante combinaciones de fosfolípidos y modificadores de superficie según la patente estadounidense 5.922.355, en ocasiones es deseable producir formulaciones farmacéuticas o pre-formulaciones que se estabilizan mediante fosfolípidos biocompatibles sin el uso de sustancias tensioactivas adicionales. Esto puede ser deseable, por ejemplo, cuando hay una necesidad posterior de modificar la composición de una formulación que contiene partículas en una etapa tras la formación de las partículas tal como mediante la adición de uno o más componentes adicionales que no son compatibles con modificadores de superficie adicionales que se ha demostrado que son beneficiosos en la patente estadounidense 5.922.355. En un aspecto, es deseable por tanto producir partículas de fármaco estabilizadas mediante uno o más fosfolípidos en ausencia de modificadores de superficie adicionales pero que muestren estabilidad potenciada frente al crecimiento de partículas y que mantengan las partículas de tamaño submicrónico y micrónico en almacenamiento posterior como forma farmacéutica sólida o en suspensión.

En otro aspecto, los métodos de reducción del tamaño de partícula tales como los dados a conocer en el documento estadounidense 5.922.355 en los que se reduce el tamaño de las partículas de un material en presencia de fosfolípido y otra sustancia tensioactiva mientras se mantiene el material en la fase sólida requieren el procesamiento durante una duración de tiempo determinada para lograr un tamaño de partícula deseado. El tiempo está relacionado directamente con el número de pases de volumen de homogeneización o recirculaciones realizadas en un volumen de una suspensión de partículas en un procedimiento de reducción del tamaño. Es deseable reducir adicionalmente esa duración de tiempo proporcionando un procedimiento mejorado que pueda disminuir el número global de recirculaciones para lograr un tamaño de partícula deseado.

El fenofibrato o éster 1-metileílico del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propanoico es un ejemplo de un compuesto escasamente soluble en agua. Es una benzofenona que contiene un grupo para-clorofenilo y un grupo para-isopropiloxi-carbonilisopropoxifenilo, siendo ambos grupos sustancialmente hidrófobos. El fenofibrato muestra un punto de fusión que se ha notificado que está en el intervalo de 79 a 82°C (Physician's Desk Reference, Edición de 1999, página 477), que está por encima del de la benzofenona no sustituida simétricamente con un intervalo de punto de fusión notificado de 48 a 51°C, pero por debajo del de la 4,4'-diclorobenzofenona simétricamente sustituida con un intervalo notificado de 144 a 146°C (catálogo de Aldrich Chemical Co., 1999).

El fenofibrato actúa como un potente agente modulador lipídico que ofrece ventajas clínicas únicas y significativas con respecto a los productos existentes en la clase de fármacos de fibrato. El fenofibrato produce la reducción sustancial en los niveles plasmáticos de triglicéridos en pacientes hipertriglicéridémicos y en el colesterol y LDL-colesterol plasmáticos en pacientes hipercolesterolémicos y dislipidémicos mixtos.

El fenofibrato es un profármaco que se absorbe y luego se hidroliza mediante esterasas tisulares y plasmáticas para dar ácido fenofíbrico, su metabolito activo. El ácido fenofíbrico, responsable de la actividad farmacológica, tiene una semivida plasmática de aproximadamente 20 horas. El fenofibrato es un fármaco escasamente soluble en agua y es prácticamente insoluble en agua. Normalmente se absorbe escasamente y de manera variable y tiene que tomarse con alimentos.

El fenofibrato estuvo disponible primero por primera vez en una forma de dosificación farmacéutica (Lipidil®) que consiste en una cápsula de gelatina dura que contiene fenofibrato, lactosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio. Tras la administración oral, durante una comida, aproximadamente el 60% de la dosis de esta forma convencional se absorbe eficazmente y se encuentra en la sangre como ácido fenofíbrico (Weil *et al.*, The metabolism and disposition of 14C-fenofibrate in human volunteers, Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18

(1990) 115-120).

5 Históricamente, con el fin de mejorar la absorción intestinal, se introdujo otra forma de dosificación farmacéutica (Lipidil Micro<sup>®</sup>). La solicitud de patente europea 330.532 y la patente estadounidense 4.895.726 dan a conocer una composición de fenofibrato en la que el polvo de fenofibrato está comicronizado con un agente humectante sólido. Se describe el laurilsulfato de sodio como el agente humectante de elección. El polvo comicronizado así obtenido se mezcla con excipientes de llenado de cápsulas tales como lactosa, almidón, polivinilpirrolidona (PVP) reticulada y estearato de magnesio. Un estudio que compara esta formulación (Lipidil Micro<sup>®</sup>) con la forma convencional (Lipidil<sup>®</sup>) ha mostrado un aumento estadísticamente significativo de la biodisponibilidad con el primero.

10 La solicitud de patente europea 724.877 describe polvo de fenofibrato comicronizado con un agente humectante en asociación con un componente de vitamina E (tocoferol y/o su éster de ácido orgánico) para tratar o prevenir trastornos asociados con oxidación de lipoproteínas.

15 La patente estadounidense 4.800.079 describe una composición médica en forma de gránulos con liberación controlada de fenofibrato. Cada gránulo incluye un núcleo inerte, una capa a base de fenofibrato y una capa protectora. El fenofibrato está presente en forma de micropartículas cristalinas de dimensiones no mayores de 30  $\mu\text{m}$ .

20 La patente estadounidense 4.961.890 describe un procedimiento para preparar una formulación de liberación controlada que contiene fenofibrato en una capa intermedia en forma de micropartículas cristalinas (menos de 30  $\mu\text{m}$  de diámetro) dentro de una matriz inerte de múltiples capas.

25 La patente estadounidense 5.545.628 describe una composición farmacéutica para tratar hiperlipidemia o hipercolesterolemia o ambas en un mamífero, proporcionando una cantidad eficaz de cada uno de fenofibrato y un excipiente que incluye uno o más glicéridos poliglicolizados.

30 La solicitud de patente europea 757.911 describe una forma de dosificación farmacéutica de fenofibrato en la que el fenofibrato está en disolución en monoetil éter de dietilenglicol (EMDG) que es un surfactante no iónico.

35 La solicitud de patente europea 904.781 describe un procedimiento para obtener gránulos de una dispersión sólida de un disgregante en fenofibrato fundido combinando una agente de dispersión sólido en fenofibrato fundido, enfriando y solidificando la mezcla en grandes cantidades en una bandeja y luego moliendo el sólido a través de un tamiz para producir gránulos. Los disgregantes incluyen polímeros tales como almidón, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón y crospovidona. Tales disgregantes son lentos en hincharse y se disuelven en medios acuosos. Además, cuando están reticulados como en el caso de la crospovidona, un disgregante polimérico no se disolverá de manera uniforme en el fármaco fundido sino que más bien en el mejor de los casos formará microdominios en el fenofibrato fundido. Además, los materiales poliméricos pueden mostrar fenómenos de separación de fases cuando se distribuyen en una sustancia con la que no hay compatibilidad completa. Esto se mostró, en parte, por Sheu, M. T. *et al.*, "Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems", *Int. J. Pharm.* (1994), 103(2), 137-46, usando mediciones de calorimetría diferencial de barrido que encontraron que el fenofibrato es incompatible con polivinilpirrolidona. Por tanto, la preparación de una mezcla en grandes cantidades en la fusión seguida por solidificación y trituración puede conducir a distribuciones y composiciones en gránulos no uniformes. Esto puede afectar adversamente a la biodisponibilidad del componente activo.

45 La patente estadounidense 5.700.471 se refiere a un procedimiento para la micronización de compuestos que tienen baja solubilidad en agua exponiendo tales compuestos brevemente a una temperatura por encima de sus puntos de fusión respectivos, dispersándolos con turbulencia en una fase acuosa u orgánica, y enfriando posteriormente la fase para formar una dispersión de partículas finas. Sin embargo, se especifica (columna 2, líneas 1-9) que determinadas sustancias y específicamente el fenofibrato no son susceptibles de procesamiento en su totalidad sin disolventes orgánicos porque sus dispersiones acuosas se aglomeran y no pueden dosificarse. Por tanto, en el ejemplo 2 de la patente estadounidense 5.700.471, el fenofibrato no se dispersa directamente en agua sino que más bien se disuelve primero en un exceso de cuatro veces de un disolvente orgánico miscible en agua (isopropanol) que debe eliminarse en una etapa posterior. Los disolventes orgánicos pueden plantear riesgos de inflamabilidad, peligros de exposición para los operarios del procedimiento, posibles problemas medioambientales y gasto añadido relacionado con su almacenamiento, retirada en última instancia de una formulación y eliminación. Por tanto, es deseable superar el uso de disolventes orgánicos cuando sea posible.

60 La patente estadounidense 4.880.634 describe un método de producción de un sistema de excipientes que contiene una sustancia farmacológicamente activa para administración oral que comprende nano-gránulos lipídicos en una suspensión coloidal, acuosa. El método comprende formar una fusión de una mezcla de al menos un surfactante, una sustancia farmacológicamente activa y al menos un lípido, dispersar la mezcla fundida dentro de una disolución acuosa a una temperatura por encima del punto de fusión del lípido para formar nano-gránulos lipídicos, y enfriar la suspensión por debajo del punto de fusión del lípido. En el procedimiento, una sustancia farmacológicamente eficaz se disuelve completamente en el lípido o mezcla de lípidos durante la preparación de los nano-gránulos lipídicos. Pueden emplearse en el procedimiento fosfolípidos animales y vegetales tales como lecitina y sus formas

hidrogenadas, aunque se enseña el uso de cloroformo en los ejemplos citando Phospholipon 100H. La sustancia farmacológicamente eficaz puede añadirse al lípido fundido en forma fundida o puede disolverse o dispersarse en el lípido fundido.

## 5 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado que pueden prepararse partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua, fosfolípido, mediante un procedimiento que comprende las etapas de (a) mezclar a alta cizalladura una mezcla de un fármaco escasamente soluble en agua y una o más de una sustancia tensioactiva fosfolípida en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fármaco escasamente soluble en agua para formar una suspensión calentada que contiene el fármaco, luego (b) homogeneizar dicha suspensión calentada en un primer intervalo de presión y dentro de dicho primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco, luego (c) enfriar dicho homogeneizado calentado hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fármaco escasamente soluble en agua para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco, luego (d) aplicar un procedimiento energético de estabilización de partículas a dicho homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco y en un segundo intervalo de presión para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas estabilizadas que contienen el fármaco, y luego (e) secar opcionalmente la dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua.

Es particularmente importante para esta invención el uso de dos etapas de homogeneización separadas por una etapa de enfriamiento. La primera etapa de homogeneización se realiza en una suspensión calentada que tiene el fármaco escasamente soluble en agua en una fase fundida en presencia de una o más de una sustancia tensioactiva para proporcionar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco. El homogeneizado calentado está habitualmente en forma de una microemulsión que comprende gotas o partículas fundidas pequeñas de fármaco estabilizadas mediante una o más de una sustancia tensioactiva. El homogeneizado calentado que contiene el fármaco se enfría entonces para proporcionar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco. El homogeneizado enfriado estable de manera transitoria comprende partículas pequeñas de fármaco en las que el fármaco está en una fase sólida que puede ser amorfa, cristalina o una combinación de ambas. Las partículas pequeñas del homogeneizado enfriado se estabilizan mediante la sustancia o sustancias tensioactiva(s) pero las partículas son estables de manera transitoria con respecto al crecimiento del tamaño de partículas y la eventual precipitación del fármaco sólido del portador acuoso.

La segunda etapa de homogeneización se realiza en el homogeneizado enfriado tras una etapa de enfriamiento para producir una dispersión enfriada de partículas pequeñas que contienen el fármaco y que tienen mayor estabilidad frente al crecimiento de partículas y la precipitación que el homogeneizado enfriado. La segunda etapa de homogeneización es un procedimiento energético de estabilización. Proporciona partículas pequeñas que son más estables que las partículas estables de manera transitoria del homogeneizado enfriado preparado en la primera etapa de homogeneización y evita que se formen cristales y/o aglomerados relativamente grandes del fármaco escasamente soluble en agua. La segunda etapa de homogeneización facilita de ese modo la formación de partículas pequeñas estabilizadas del fármaco escasamente soluble en agua. También proporciona la formación rápida global de partículas pequeñas deseadas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua. Opcionalmente, las partículas pequeñas pueden aislarse mediante un procedimiento de secado, por ejemplo mediante liofilización o mediante secado por pulverización. Por tanto, el procedimiento puede proporcionar partículas pequeñas secas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua. En ausencia de la segunda etapa de homogeneización, cantidades muy grandes del fármaco escasamente soluble en agua pueden precipitar del homogeneizado enfriado acuoso estable de manera transitoria o pueden formar un sedimento mediante precipitación del portador acuoso.

En un aspecto de esta invención, se ha encontrado inesperadamente que pueden prepararse partículas pequeñas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, mediante un procedimiento que comprende las etapas de (a) mezclar a alta cizalladura una mezcla de fenofibrato y una o más de una sustancia tensioactiva fosfolípida en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperatura por encima del punto de fusión del fenofibrato para formar una suspensión calentada que contiene fenofibrato, luego (b) homogeneizar dicha suspensión calentada en un primer intervalo de presión y dentro de dicho primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado que contiene fenofibrato, luego (c) enfriar dicho homogeneizado calentado hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fenofibrato para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene fenofibrato, luego (d) aplicar un procedimiento energético de estabilización de partículas a dicho homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura y en un segundo intervalo de presión para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas estabilizadas que contienen fenofibrato, y luego (e) secar opcionalmente la dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato. Es particularmente importante para este aspecto de la invención el uso de dos etapas de homogeneización separadas por una etapa de enfriamiento y el uso de un fosfolípido como sustancia tensioactiva. La primera etapa de homogeneización se realiza en una suspensión calentada en presencia de un fosfolípido como sustancia tensioactiva, en ausencia de un disolvente orgánico, y en la

que el fenofibrato está fundido para proporcionar una microemulsión homogenizada que contiene fenofibrato. La segunda etapa de homogeneización se realiza en un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria en presencia del fosfolípido y en la que el fenofibrato es un sólido para proporcionar una dispersión homogeneizada de partículas pequeñas que contienen fenofibrato. En ausencia de la segunda etapa de homogeneización, se forman fácilmente cristales de fenofibrato relativamente grandes a partir del homogeneizado enfriado estable de manera transitoria. En ausencia de una primera etapa de homogeneización calentada en el fármaco fundido, la homogeneización del fenofibrato sólido para proporcionar una suspensión de partículas pequeñas de fenofibrato tarda un tiempo prolongado o mucho más largo en el mismo aparato de homogeneización sustancialmente en las mismas condiciones de homogeneización de presión y temperatura en relación con el tiempo que se tarda en la segunda etapa de homogeneización de esta invención.

Una ventaja de esta invención es que pueden prepararse partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C estabilizadas con una o más de una sustancia tensioactiva fosfolipídica como una dispersión en un portador acuoso o como partículas pequeñas secas.

Otra ventaja de esta invención es que pueden prepararse partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C en ausencia de un disolvente orgánico.

Otra ventaja de esta invención es que pueden prepararse partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C usando excipientes farmacéuticamente aceptable tales como fosfolípidos, azúcares y polioles.

Una ventaja adicional de esta invención es que puede prepararse una suspensión de partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C, suspensión que es relativamente estable a agitación mecánica y al crecimiento de cristales más grandes del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo.

Otra ventaja de esta invención es que pueden prepararse partículas pequeñas que contienen fenofibrato sin el uso de un disolvente orgánico.

Una ventaja adicional de esta invención es que puede prepararse una suspensión de partículas pequeñas que contienen fenofibrato, suspensión que es relativamente estable a agitación mecánica y al crecimiento de cristales más grandes del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C, y en particular a un procedimiento mejorado para la preparación de partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C como una dispersión en un portador acuoso y como partículas pequeñas secas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C.

Tal como se usa en el presente documento, "partícula pequeña" se refiere a una partícula o una distribución de partículas que tienen un diámetro o un diámetro promedio, respectivamente, de desde nanómetros hasta micrómetros. Las partículas pequeñas son micropartículas, tal como se usa en el presente documento, y también se refiere a partículas sólidas de conformaciones irregulares, no esféricas o esféricas.

Mediante "seco" se quiere decir que tiene un contenido en agua o humedad mayor del cero por ciento y menor del 5% en peso, preferiblemente menor del 4% en peso, más preferiblemente menor del 3% en peso e incluso más preferiblemente menor del 2% en peso y lo más preferiblemente menor del 1% en peso. En realizaciones preferidas, la cantidad de agua es de entre el 0,1% y el 3%, más preferiblemente entre el 0,1% y el 2% y lo más preferiblemente entre el 0,1% y el 1% en peso. Mediante "anhidro" se quiere decir que tiene un contenido en agua de cero.

Las formulaciones que contienen estas partículas pequeñas o micropartículas proporcionan algunas ventajas específicas con respecto a partículas de fármaco no micronizadas no formuladas. Estas ventajas incluyen biodisponibilidad oral mejorada de fármacos que se absorben escasamente a partir del tracto GI, desarrollo de formulaciones inyectables que actualmente sólo están disponibles en forma farmacéutica oral, formulaciones inyectables menos tóxicas que se preparan actualmente con disolventes orgánicos, liberación sostenida de fármacos inyectables intramusculares que actualmente se administran a través de inyección diaria o infusión constante, y preparación de formulaciones inhaladas y oftálmicas de fármacos que no podrían formularse de otro modo para uso

nasal u ocular.

Mediante "estable de manera transitoria" se quiere decir que las partículas pequeñas del homogeneizado enfriado siguen siendo partículas pequeñas en una dispersión del portador acuoso en el tamaño finalmente producido en la primera etapa de homogeneización durante un periodo de tiempo relativamente corto y no indefinidamente. El periodo de tiempo en que un homogeneizado enfriado sigue siendo estable de manera transitoria puede variar desde como máximo aproximadamente un segundo hasta como máximo aproximadamente 48 horas, y preferiblemente desde como máximo aproximadamente 15 minutos hasta como máximo aproximadamente 24 horas, y lo más preferiblemente desde como máximo aproximadamente 6 horas hasta como máximo aproximadamente 24 horas, aunque el periodo de tiempo puede variar con muchos factores. Por ejemplo, tal como se observa comúnmente en la recristalización de una sustancia cristalina en un disolvente orgánico, el crecimiento y la precipitación de cristales puede inducirse o potenciarse por la presencia de cristales simiente, mediante la agitación de una disolución supersaturada enfriada de fármaco y mediante el raspado de la superficie interna de un recipiente que contiene un fármaco disuelto supersaturado por debajo del nivel del líquido, creando de ese modo sitios de nucleación para la cristalización. Tal crecimiento cristalino no es deseable en la presente invención. Las partículas estables de manera transitoria pueden crecer ligeramente en tamaño (es decir, en diámetro promedio) a lo largo del periodo de tiempo relativamente corto en hasta el 1000% de su tamaño original o más desde el tamaño producido en la etapa de homogeneización calentada, pero preferiblemente seguirán teniendo el tamaño en que se produjeron en la primera etapa de homogeneización hasta un tamaño aproximadamente el 100% mayor en diámetro, y más preferiblemente hasta un tamaño aproximadamente el 50% mayor en diámetro. Tras el periodo de tiempo relativamente corto, las partículas continuarán haciéndose más grandes tal como mediante maduración de Ostwald y cristalización. Tras el periodo de tiempo relativamente corto, el fármaco también puede cristalizar en forma de partículas grandes en la suspensión. Las partículas del homogeneizado calentado también pueden aglomerarse de manera irreversible tras el periodo de tiempo relativamente corto. Adicionalmente, tras el periodo de tiempo relativamente corto, los componentes de la formulación pueden experimentar separación de fases del portador acuoso y opcionalmente precipitar y separarse en componentes que contienen en gran parte fármaco y en gran parte sustancia tensioactiva.

Compuestos insolubles en agua y escasamente solubles en agua son aquellos que tienen escasa solubilidad en agua a o por debajo de temperaturas fisiológicas normales es decir <5 mg/ml a pH fisiológico (6,5-7,4). Preferiblemente, su solubilidad en agua <1 mg/ml y más preferiblemente <0,1 mg/ml. Es deseable que el fármaco sea estable en agua como una dispersión. De otro modo o además, puede ser deseable una forma seca tal como una forma sólida liofilizada o secada por pulverización por ejemplo para su uso en la formación de composiciones de administración de fármacos incluyendo cápsulas, comprimidos y formulaciones con fármacos y excipientes adicionales.

Los ejemplos de algunos fármacos insolubles en agua preferidos incluyen agentes inmunosupresores e inmunoactivos, agentes antivirales y antifúngicos, agentes antineoplásicos, agentes analgésicos y antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, agentes antipsicóticos, agentes neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, agentes anticonvulsivos, antagonistas, agentes bloqueantes de neuronas, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, antiadrenérgicos y antiarrítmicos, agentes antihipertensores, agentes antineoplásicos, hormonas y nutrientes. Puede encontrarse una descripción detallada de éstos y otros fármacos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, Mack Publishing Co. Filadelfia, Pensilvania.

Los fármacos que son escasamente solubles en agua pueden tener eficacia farmacéutica en varias áreas de obtención de imágenes de diagnóstico y terapéuticas. Las clases no limitativas de compuestos y agentes de los que pueden seleccionarse fármacos escasamente solubles en agua que se funden sin descomposición y son útiles en esta invención incluyen agentes anestésicos, agentes inhibidores de ACE, agentes antitrombóticos, agentes antialérgicos, agentes antibacterianos, agentes antibióticos, agentes anticoagulantes, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antihipertensores, agentes antifúngicos, agentes antihipertensores, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antimigrañosos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, antitrombinas, agentes antivirales, agentes beta bloqueantes, agentes broncoespasmodiolíticos, antagonistas de calcio, agentes cardiovasculares, agentes glicosídicos cardiacos, carotenoides, cefalosporinas, agentes anticonceptivos, agentes citostáticos, agentes diuréticos, encefalinas, agentes fibrinolíticos, hormonas de crecimiento, inmunosupresores, insulinas, interferones, agentes de inhibición de lactancia, agentes hipolipemiantes, linfocinas, agentes neurológicos, prostaciclina, prostaglandinas, agentes psico-farmacéuticos, inhibidores de proteasa, agentes de obtención de imágenes de diagnóstico mediante resonancia magnética, hormonas de control reproductor, agentes sedantes, hormonas sexuales, somatostatinas, agentes hormonales esteroideos, vacunas, agentes vasodilatadores y vitaminas.

Los fármacos preferidos adecuados para su uso en esta invención se funden sin descomposición en mezclas, suspensiones, dispersiones y homogeneizados de esta invención, preferiblemente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente la temperatura fisiológica de 37°C hasta aproximadamente 275°C, y más preferiblemente en un intervalo de temperatura desde justo por encima de la temperatura fisiológica, aproximadamente 40°C, hasta aproximadamente 230°C. En un aspecto de esta invención, los fármacos preferidos adecuados se funden sin descomposición en el intervalo de desde la temperatura fisiológica a aproximadamente 37°C hasta el punto de

ebullición de agua a presión atmosférica, es decir, hasta aproximadamente 100°C, pero no incluyendo, 100°C. En este caso, el portador acuoso puede mantenerse en el primer intervalo de temperatura generalmente sin necesidad de presurización para mantener el portador acuoso como un líquido durante el procedimiento de homogeneización calentada. En otro aspecto de esta invención, los fármacos preferidos adecuados se funden sin descomposición en el intervalo de desde en el punto de ebullición del portador acuoso a presión ambiental, es decir, desde 100°C hasta 275°C. En este caso, el portador acuoso puede mantenerse en el primer intervalo de temperatura generalmente mediante el uso de un aparato presurizado para mantener el portador acuoso como un líquido durante el procedimiento de homogeneización calentada. Naturalmente, si se desea, puede usarse un aparato presurizado en el intervalo por debajo del punto de ebullición del portador acuoso tal como en la región de desde 50°C hasta aproximadamente 100°C, y el portador acuoso también se mantendrá como un líquido.

Los ejemplos no limitativos de fármacos escasamente solubles representativos que se funden sin descomposición en mezclas, suspensiones, dispersiones y homogeneizados de esta invención a temperaturas en o por debajo de 275°C pueden seleccionarse del grupo que consiste en albendazol (p.f. 208-210°C), sulfóxido de albendazol, alfaxolona (p.f. 172-174°C), acetildigoxina, análogos de aciclovir que se funden a o por debajo de 275°C, alprostadil, aminofostina, anipamilo, antitrombina III, atenolol (p.f. 146-148°C), azidotimidina, beclobrato (p.f. 200-204°C), beclometasona (p.f. 117-120°C), belomicina, benzocaína (p.f. 88-90°C) y derivados, beta-caroteno (p.f. 183°C), beta-endorfinina, interferón beta, bezafibrato (p.f. 186°C), binovum, biperideno (p.f. 112-116°C), bromazepam (p.f. 237-238°C), bromocriptina, bucindolol, buflomedil (p.f. 192-193°C), bupivacaína (p.f. 107-108°C), busulfano (p.f. 114-118°C), cadralazina (p.f. 160-162°C), camptotesina (p.f. 264-267 y 275°C), cantaxantina (p.f. 217°C), captopril (p.f. 103-104°C), carbamazepina (p.f. 190-193°C), carboprost, cefalexina, cefalotina, cefamandol (p.f. 190°C), cefazedona, cefuroxima, cefmenoxima, cefoperazona (p.f. 169-171°C), cefotaxima, cefoxitina (p.f. 149-150°C), cefsulodina (p.f. 175°C), ceftizoxima, clorambucilo (p.f. 64-66°C), ácido cromoglicínico, ciclonicato (p.f. 127-128°C), ciglitazona, clonidina (p.f. 130°C), cortexolona, corticosterona (p.f. 180-182°C), cortisol (p.f. 212-220°C), cortisona (p.f. 220-224°C), ciclofosfamida (p.f. 41-45°C), ciclosporina A (p.f. 148-151°C) y otras ciclosporinas, citarabina (p.f. 212-213°C), desocriptina, desogestrel (p.f. 109-110.°C), ésteres de dexametasona tales como el acetato (p.f. 238-240°C), dezocina, diazepam (p.f. 125-126°C), diclofenaco, didesoxiadenosina (p.f. 160-163°C), didesoxiinosina, digitoxina (p.f. 256-257°C), digoxina, dihidroergotamina (p.f. 239°C), dihidroergotoxina, diltiazem (p.f. 207-212°C), antagonistas de dopamina, doxorubicina (p.f. 229-231°C), econazol (p.f. 87°C), endralazina (p.f. 185-188°C), encefalina, enalapril (p.f. 143-145°C), epoprostenol, estradiol (p.f. 173-179°C), estramustina (p.f. 104-105°C), etofibrato (p.f. 100°C), etopósido (p.f. 236-251°C), factor ix, factor viii, felbamato (p.f. 151-152°C), fenbendazol (p.f. 233°C), fenofibrato (p.f. 79-82°C), flunarizina (p.f. 252°C), flurbiprofeno (p.f. 110-111°C), 5-fluorouracilo (p.f. 282-283°C), flurazepam (p.f. 77-82°C), fosfomicina (p.f. -94°C), fosmidomicina, furosemida (p.f. 206°C), galopamilo, interferón gamma, gentamicina (p.f. 102-108°C), gepefrina (p.f. 155-158°C), gliclazida (p.f. 180-182°C), glipizida (p.f. 208-209°C), griseofulvina (p.f. 220°C), haptoglobulina, vacuna contra la hepatitis B, hidralazina (p.f. 172-173°C), hidrocortisida (p.f. 273-275°C), hidrocortisona (p.f. 212-220°C), ibuprofeno (p.f. 75-77°C), ibuproxam (p.f. 119-121°C), indinavir, indometacina (p.f. 155°C), agentes de contraste de rayos X aromáticos yodados que se funden por debajo de 275°C tal como yodamida (p.f. 255-257°C), bromuro de ipratropio (p.f. 230-232°C), ketoconazol (p.f. 146°C), ketoprofeno (p.f. 94°C), ketotifeno (p.f. 152-153°C), fumarato de ketotifeno (p.f. 192°C), K-estrofantina (p.f. -175°C), labetalol, vacuna de *Lactobacillus*, lidocaína (p.f. 68-69°C), lidoflazina (p.f. 159-161°C), lisurida (p.f. 186°C), hidrogenomaletato de lisurida (p.f. 200°C), lorazepam (p.f. 166-168°C), lovastatina, ácido mefenámico (p.f. 230-231°C), melfalán (p.f. 182-183°C), memantina, mesulergina, metergolina (p.f. 146-149°C), metotrexato (p.f. 185-204°C), metil-digoxina (p.f. 227-231°C), metilprednisolona (p.f. 228-237°C), metronidazol (p.f. 158-160°C), metisoprenol, metipranolol (p.f. 105-107°C), metcefamida, metolazona (p.f. 253-259°C), metoprolol, tartrato de metoprolol, miconazol (p.f. 135°C), nitrato de miconazol (p.f. 170 y 185°C), minoxidil (p.f. 248°C), misonidazol, molsidomina, nadolol (p.f. 124-136°C), nafiverina (p.f. 220-221°C), nafazatrom, naproxeno (p.f. 155°C), insulinas naturales, nesapidil, nocardipino (p.f. 168-170°C), nicorandil (p.f. 92-93°C), nifedipino (p.f. 172-174°C), niludipino, nimodipino, nitrazepam (p.f. 224-226°C), nitrendipino, nitrocamptotesina, 9-nitrocamptotesina, oxazepam (p.f. 205-206°C), oxprenolol (p.f. 78-80°C), oxitetraciclina (p.f. 181-182°C), penicilinas tales como penicilina G benetamina (p.f. 147-147°C), penicilina O (p.f. 79-81°C), fenilbutazona (p.f. 105°C), picotamida, pindolol (p.f. 171-173°C), piposulfano (p.f. 175-177°C), piretanida (p.f. 225-227°C), piribedil (p.f. 98°C), piroxicam (p.f. 198-200°C), pirprofeno (p.f. 98-100°C), activador de plasminógeno, prednisolona (p.f. 240-241°C), prednisona (p.f. 233-235°C), pregnenolona (p.f. 193°C), procarbacin, procatrol, progesterona (p.f. 121°C), proinsulina, propafenona, propanolol, propentofilina, propofol, propranolol (p.f. 96°C), rifapentina, simvastatina, insulinas semisintéticas, sobrerol (p.f. 130°C), somatostatina y sus derivados, somatropina, estilamina, sulfinalol cuyo clorhidrato se funde a 175°C, sulfipirazona (p.f. 136-137°C), suloctidil (p.f. 62-63°C), suprofén (p.f. 124°C), sulprostona, insulinas sintéticas, talinolol (p.f. 142-144°C), taxol, taxotere, testosterona (p.f. 155°C), propionato de testosterona (p.f. 118-122°C), undecanoato de testosterona, tetracaína HI (p.f. -150°C), tiaramida (HCl p.f. 159-161°C), tolmetina (p.f. 155-157°C), tranilast (p.f. 211-213°C), triquilar, tromantadina (HCl p.f. 157-158°C), urocina, valium (p.f. 125-126°C), verapamilo (p.f. 243-246°C), vidarabina, sal sódica de fosfato de vidarabina, vinblastina (p.f. 211-216°C), vinburnina, vincamina (p.f. 232-233°C), vincristina (p.f. 218-220°C), vindesina (p.f. 230-232°C), vinpocetina (p.f. 147-153°C), vitamina A (p.f. 62-64°C), succinato de vitamina E (p.f. 76-78°C) agentes de contraste de rayos X. Los fármacos pueden ser especies neutras o básicas o ácidas, así como sales tal como existen en presencia de un tampón acuoso.

Los ejemplos de algunas sustancias tensioactivas adecuadas que son útiles en esta invención incluyen: (a) surfactantes naturales tales como caseína, gelatina, tragacanto, ceras, resinas entéricas, parafina, goma arábiga,

gelatina, ésteres de colesterol y triglicéridos, (b) surfactantes no iónicos tales como éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de sorbitano, monoestearato de glicerol, polietilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, poloxámeros, polaxaminas, metilcelulosa, hidroxixelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y fosfolípidos sintéticos, (c) surfactantes aniónicos tales como laurato de potasio, estearato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, alquilsulfatos de polioxietileno, alginato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, fosfolípidos cargados negativamente (fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales) y ésteres de glicerilo cargados negativamente, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilcelulosa de calcio, (d) surfactantes catiónicos, tales como compuestos de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, quitosanos y cloruro de laurildimetilbencilamonio, (e) arcillas coloidales, tales como bentonita y Veegum. Puede encontrarse una descripción detallada de estos surfactantes en Remington's Pharmaceutical Sciences, y Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman *et al.*, 1986.

Más específicamente, los ejemplos de sustancias tensioactivas adecuadas incluyen uno o una combinación de los siguientes: poloxámeros, tales como Pluronic.TM. F68, F108 y F127, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno disponibles de BASF, y poloxaminas, tales como Tetric.TM. 908 (T908), que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina disponible de BASF, Triton. TM. X-200, que es un polietersulfonato de alquilarilo, disponible de Rohm y Haas. Tween 20, 40, 60 y 80, que son ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano; disponibles de ICI Speciality Chemicals, Carbowax.TM. 3550 y 934, que son polietilenglicoles disponibles de Union Carbide, hidroxipropilmetilcelulosa, sal sódica de dimiristoilfosfatidilglicerol, dodecilsulfato de sodio, desoxicolato de sodio y bromuro de cetiltrimetilamonio.

Las sustancias tensioactivas preferidas son sustancias tensioactivas fosfolípicas y mezclas que comprenden sustancias tensioactivas fosfolípicas. Los fosfolípidos adecuados incluyen fosfolípidos animales y vegetales; fosfolípidos de huevo; fosfolípidos de semilla de soja; fosfolípidos de maíz; fosfolípidos de germen de trigo, lino, algodón y semilla de girasol; fosfolípidos de grasa de la leche; glicerofosfolípidos; esfingofosfolípidos; fosfátidos; fosfolípidos que contienen ésteres de ácidos grasos incluyendo palmitato, estearato, oleato, linoleato y araquidonato, ésteres que pueden ser mezclas, y mezclas de isómeros en los fosfolípidos; fosfolípidos compuestos de ácidos grasos que contienen uno o más de un doble enlace tales como dioleoilfosfatidilcolina y fosfatidilcolina de huevo que no son estables como polvos sino que son higroscópicos y pueden absorber humedad y volverse gomosos; fosfolípidos compuestos de ácidos grasos saturados que son estables como polvos y que son menos susceptibles a la absorción de humedad; fosfatidilserinas; fosfatidilcolinas; fosfatidiletanolaminas; fosfatidilinositoles; fosfatidilgliceroles tales como dimiristoilfosfatidilglicerol, L-alfa-dimiristoilfosfatidilglicerol también conocido como 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo(rac-1-glicerol) y también conocido como DMPG; ácido fosfatídico; fosfolípidos naturales hidrogenados; y fosfolípidos disponibles comercialmente, tales como los disponibles de Avanti Polar Lipids, Inc., de Alabaster, Alabama, EE. UU. En ausencia de un contraión interno en el fosfolípido, un contraión preferido es un catión monovalente tal como el ión sodio. El fosfolípido puede estar salificado o desalificado, hidrogenado, parcialmente hidrogenado o insaturado, ser natural, sintético o semisintético.

Los fosfolípidos preferidos incluyen Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Fosfolipon 100H una fosfatidilcolina de semilla de soja hidrogenada, Fosfolipon 90H, Lipoid SPC-3 y mezclas de los mismos. El fosfolípido actualmente más preferido es Lipoid E80.

La concentración de sustancia tensioactiva añadida a las formulaciones preparadas según esta invención puede estar presente en el intervalo del 0,1 al 50%, preferiblemente del 0,2 al 20% y más preferiblemente del 0,5 al 10%.

En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C y una sustancia de estabilización de superficie fosfolípica, y comprende las etapas de (a) mezclar a alta cizalladura una mezcla del fármaco escasamente soluble en agua y una sustancia fosfolípica en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una o más de una sustancia tensioactiva dentro de un primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fármaco para formar una suspensión calentada que contiene el fármaco, luego (b) homogeneizar dicha suspensión calentada en un primer intervalo de presión y dentro de dicho primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco, luego (c) enfriar dicho homogeneizado calentado hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fármaco para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco, luego (d) aplicar un procedimiento energético de estabilización de partículas a dicho homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura y en un segundo intervalo de presión para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas estabilizadas que contienen el fármaco, y luego (e) secar opcionalmente la dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco.

En un aspecto específico, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas pequeñas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato. El procedimiento comprende las etapas de (a) mezclar a alta cizalladura una mezcla del fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, y una

sustancia fosfolipídica en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico y opcionalmente en presencia de una o más de una sustancia tensioactiva dentro de un primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fármaco para formar una suspensión calentada que contiene el fármaco, luego (b) homogeneizar dicha suspensión calentada en un primer intervalo de presión y dentro de dicho primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco, luego (c) enfriar dicho homogeneizado calentado hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fármaco para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco, luego (d) aplicar un procedimiento energético de estabilización de partículas a dicho homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura y en un segundo intervalo de presión para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas estabilizadas que contienen el fármaco, y luego (e) secar opcionalmente la dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco.

Puede prepararse una mezcla de un fármaco escasamente soluble en agua y una sustancia tensioactiva tal como una sustancia fosfolipídica añadiendo una sustancia tensioactiva y el fármaco escasamente soluble en agua a un portador acuoso y entonces mezclar a alta cizalladura, por ejemplo durante hasta 30 minutos a una velocidad de cizalladura de hasta 10.000 rpm. Como ejemplo, puede prepararse una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica añadiendo una sustancia fosfolipídica y fenofibrato a un portador acuoso y mezclando entonces a alta cizalladura durante hasta 30 minutos a una velocidad de cizalladura de hasta 10.000 rpm. Preferiblemente, el fármaco usado para formar la mezcla está en forma de un polvo o cristales pequeños o trozos pequeños que son de menos de aproximadamente 5 mm de diámetro para facilitar el mezclado. Los cristales de tamaño más grande o masas de fármaco pueden molerse hasta aproximadamente 5 mm o más pequeño antes de formar la mezcla usada en esta invención para facilitar el mezclado.

Los portadores acuosos adecuados incluyen agua, agua estéril, agua para inyección y agua tamponada tal como agua tamponada con fosfato. El pH del tampón puede estar en el intervalo de desde 4 hasta 10, preferiblemente desde 7 hasta 9 y lo más preferiblemente desde 7,5 hasta 8,5. Un portador acuoso preferido es tampón fosfato de sodio de 0,01 a 10 mM. El pH del portador se estabiliza preferiblemente a temperatura ambiente antes del mezclado con la sustancia fosfolipídica y el fármaco escasamente soluble en agua y antes de calentarse hasta una primera temperatura. El pH puede ajustarse mediante la adición de un ácido o base tal como HCl o NaOH a una disolución de una sal de fosfato. Preferiblemente, el portador acuoso no contiene oxígeno disuelto.

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

En otro aspecto, el portador acuoso puede calentarse hasta una temperatura superior a 100°C, por ejemplo sobrecalentarse hasta 275°C. En este caso, el portador acuoso puede contenerse en un recipiente o aparato cerrado a una presión superior a la presión ambiental. El portador acuoso sobrecalentado y la mezcla pueden contenerse en un sistema cerrado presurizado tal como una bomba o recipiente de acero inoxidable en el que puede aplicarse cizalladura de alta velocidad. El recipiente se conecta preferiblemente a través de tuberías y válvulas adecuados a un aparato de homogeneización calentada que comprende además un depósito y opcionalmente una tubería de retorno que puede portar el homogeneizado desde la parte posterior del homogeneizador hasta el recipiente si se usa en un modo continuo o discontinuo. La presión de vapor de agua a 100°C es aproximadamente 14,7 psi y se eleva cuando aumenta la temperatura. Por ejemplo, a 120°C la presión de vapor de agua es de aproximadamente 28,8 psi; a 140°C es de aproximadamente 52,4 psi; a 160°C es de aproximadamente 89,6 psi; a 180°C es de aproximadamente 145,4 psi; a 200°C es de aproximadamente 225,5 psi; a 220°C es de aproximadamente 337 psi; a 240°C es de aproximadamente 486 psi; a 260°C es de aproximadamente 680 psi; y a 275°C es de aproximadamente 863 psi. Un sistema cerrado útil en esta invención puede contener de manera segura los componentes calentados de esta invención al menos a estas presiones y temperaturas y superiores y puede usarse para proporcionar partículas pequeñas de fármaco escasamente soluble en agua según esta invención.

Tras el fármaco escasamente soluble en agua, se añaden una sustancia tensioactiva tal como fenofibrato y una sustancia fosfolipídica al portador acuoso, la mezcla puede calentarse entonces si no se ha hecho ya, preferiblemente en ausencia de oxígeno tal como bajo una atmósfera de nitrógeno o argón, hasta que la temperatura se eleve hasta un primer intervalo de temperatura que está a o por encima del punto de fusión del fármaco. En el caso del fenofibrato, la mezcla en el portador acuoso puede calentarse hasta entre 79°C (el punto de fusión más bajo notificado de fenofibrato) y 99°C, preferiblemente entre 79°C y 95°C, y lo más preferiblemente entre 80°C y 90°C. En general, se prefiere que la temperatura esté a o hasta aproximadamente 20°C por encima del punto de fusión del fármaco. Por tanto, el primer intervalo de temperatura preferido es en general desde el punto de fusión del fármaco hasta aproximadamente 20°C por encima del punto de fusión del fármaco. El portador acuoso puede calentarse hasta el primer intervalo de temperatura antes o después de la adición del fármaco y la sustancia tensioactiva. La mezcla se mantiene en el primer intervalo de temperatura mientras que se aplica el mezclado de alta cizalladura. La mezcla, cuando se prepara de este modo, comprende una emulsión bruta de fármaco fundido y sustancia tensioactiva en el portador acuoso calentado.

5 Durante el calentamiento de la mezcla, se aplica mezclado de alta cizalladura. La cizalladura adecuada se deriva por ejemplo de mezcladores, homogeneizadores, dispositivos de combinación, sonicadores y otros dispositivos que contienen hélices que pueden producir una suspensión calentada. Las velocidades de cizalladura adecuadas pueden oscilar entre 500 y 10.000 rpm, preferiblemente entre 2.000 y 5.000 rpm. El mezclado de alta cizalladura puede continuarse durante hasta 30 minutos o incluso más tiempo si es necesario para formar una suspensión calentada que contiene el fármaco. El mezclado de alta cizalladura de la mezcla cuando la temperatura está por debajo del punto de fusión del fármaco proporciona una suspensión de la mezcla en el portador acuoso, y tal suspensión es útil como precedente para la suspensión calentada que se produce cuando la temperatura se aumenta hasta o por encima del punto de fusión del fármaco. La aplicación continuada de mezclado de alta cizalladura o la aplicación de un mezclado más vigoroso o a ultra alta cizalladura cuando la temperatura está por encima del punto de fusión del fármaco puede producir un homogeneizado calentado de la mezcla en el portador acuoso. Cuando la temperatura está por encima del punto de fusión del fármaco, la suspensión calentada es una suspensión del fármaco fundido y la sustancia tensioactiva en el portador acuoso. En un aspecto, la suspensión calentada es una emulsión del fármaco fundido y la sustancia tensioactiva en el portador acuoso. El mezclado de alta cizalladura y el mezclado a ultra alta cizalladura pueden producirse mediante la entrada de energía mecánica usando por ejemplo un molino o agitador o mezclador mecánico configurado con una hélice o paleta de mezclado que puede inducir un mezclado y reducción del tamaño de partícula eficaces a través de la turbulencia a alta cizalladura, remolinos, transferencia de alta energía cinética de fluidos, alta disipación de energía, cavitación inducida por presión y mecanismos de homogeneización conocidos similares.

10 En un aspecto, pueden emplearse dispositivos útiles en la preparación de una suspensión calentada de esta invención en la preparación del homogeneizado calentado de esta invención si se transfiere energía suficiente a las partículas de la suspensión calentada para producir un homogeneizado calentado. En este caso, el calentamiento de la mezcla para formar una suspensión calentada y luego la homogeneización de la suspensión calentada para formar un homogeneizado calentado pueden realizarse como una etapa continua combinando la etapa (a) y la etapa (b) en una única etapa en la que se forma una suspensión calentada y luego se convierte en un homogeneizado calentado sin cambio sustancial en el aparato o sin aumento sustancial en la energía aplicada a la formulación de mezcla calentada.

15 Tal como se usa en el presente documento, homogeneización se refiere a la creación de un homogeneizado o distribución uniforme de partículas pequeñas que contienen fármaco en un portador acuoso como resultado de un procedimiento energético que está aplicándose a una composición precedente tal como una mezcla, combinación, emulsión, suspensión, dispersión u otra composición de sólidos o partículas sólidas o líquidas o partículas líquidas o gotas que comprenden el fármaco y una o más de una sustancia tensioactiva en un portador acuoso en la que el homogeneizado y las partículas pequeñas producidas son al menos estables de manera transitoria frente a la separación de fases que dé lugar dominios líquidos o sólidos no uniformes o gotas o partículas más grandes. La homogeneización, particularmente con respecto a la formación de una suspensión calentada y un homogeneizado calentado, puede lograrse mediante la introducción de energía mecánica tal como mediante mezclado de alta cizalladura, mezclado de ultra alta cizalladura, combinación de alta velocidad, microfluidización y molienda tal como mediante molienda por dispersión, molienda de bolas, molienda por molienda, molienda por vibrador y molienda de medios, o mediante la aplicación de energía sónica en forma de sonicación. Preferiblemente, en el caso de que esté usándose una molienda en este procedimiento en la que el molino contenga medios o medios de trituración, tales medios se eliminan en una filtración u otro procedimiento de separación adecuado para proporcionar las composiciones homogeneizadas de esta invención. La homogeneización se logra preferiblemente haciendo pasar una composición precedente a alta presión, por ejemplo a más de 1000 psi, a través de un orificio diminuto, lo que puede dar como resultado una disminución en el diámetro promedio y un aumento en el número y el área superficial de las partículas o gotas en la composición precedente y producir partículas pequeñas. Un método de homogeneización preferido comprende hacer pasar una composición precedente a alta presión a través de un orificio diminuto e incluye microfluidización, particularmente con respecto a homogeneización para preparar una dispersión enfriada de esta invención.

20 El fármaco puede añadirse al portador acuoso como un sólido. Preferiblemente, por ejemplo, el fármaco tal como fenofibrato puede añadirse en forma de partículas que oscilan en tamaño hasta aproximadamente 10 mm tal como partículas o polvos molidos o micronizados. Las partículas molidas pueden obtenerse por ejemplo mediante molienda por chorro de aire de fenofibrato cristalino o en polvo en grandes cantidades. El fármaco también puede añadirse al portador acuoso como un material fundido, es decir, calentado a o por encima de su punto de fusión, preferiblemente del punto de fusión del fármaco a aproximadamente 20°C por encima del punto de fusión del fármaco pero a una temperatura de menos de su punto de descomposición. Para el fenofibrato, la temperatura preferida puede ser de desde aproximadamente 80°C, el punto de fusión del fármaco, hasta aproximadamente 100°C, aunque también son adecuadas temperaturas hasta el punto de descomposición del fármaco.

25 La concentración de la sustancia tensioactiva en el portador acuoso puede variar entre el 0,1% p/p y el 90% p/p, preferiblemente entre el 0,1% p/p y el 50% p/p, y más preferiblemente entre el 0,2% y el 20%, y lo más preferiblemente entre el 0,5% y el 10% p/p. La concentración del fármaco tal como fenofibrato en el portador acuoso puede variar entre el 0,1% p/p y el 90% p/p, preferiblemente entre el 0,5% p/p y el 50% p/p, y más preferiblemente entre el 1% y el 20% p/p. Por ejemplo, en un aspecto, una composición preferida actualmente comprende del 3% al

10% de una sustancia fosfolipídica como sustancia tensioactiva y el 10% del fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en tampón fosfato 10 mM a pH 8 como portador acuoso.

5 La sustancia tensioactiva puede añadirse al portador acuoso a cualquier temperatura por debajo de su punto de descomposición. Cuando se usa como una mezcla de sustancias tensioactivas, los componentes individuales pueden añadirse por separado al portador acuoso o combinarse como mezclas antes de la adición. La sustancia tensioactiva pueden añadirse junto con el fármaco, por ejemplo con fenofibrato o por separado al portador acuoso.

10 La mezcla del fármaco, por ejemplo fenofibrato, y una sustancia tensioactiva tal como una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso se calienta hasta un primer intervalo de temperatura durante la aplicación de un mezclado de alta cizalladura para producir una suspensión calentada que contiene el fármaco.

15 Entonces se homogeneiza la suspensión calentada que contiene el fármaco en el primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado. El primer intervalo de temperatura se mantiene durante esta homogeneización para garantizar que el fármaco se mantiene en un estado fundido. Para el fenofibrato, el primer intervalo de temperatura es preferiblemente de desde 79°C hasta 100°C y más preferiblemente desde 80°C hasta 100°C siempre que el fenofibrato permanezca fundido.

20 La homogeneización de la suspensión calentada que contiene el fármaco puede llevarse a cabo en un equipo adecuado para ese procedimiento. El equipo útil incluye equipo de homogeneización a alta presión disponible comercialmente tal como APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 o C50, y MFIC Microfluidizer M110EH y otros microfluidizadores calentados hasta el primer intervalo de temperatura, por ejemplo mediante el uso de resistencia eléctrica, baño de aire calentado o baño de fluido calentado tal como un baño de aceite de silicona o agua calentado hasta el primer intervalo de temperatura que está a o por encima del punto de fusión del fármaco.

25 La homogeneización de la suspensión calentada que contiene el fármaco se realiza en un primer intervalo de presión en la cámara de homogeneización de un aparato de homogeneización calentada mientras el fármaco se mantiene en su estado fundido. El primer intervalo de presión puede ser de desde 2.000 psi hasta 30.000 psi, preferiblemente de aproximadamente 5.000 psi a 20.000 psi, y más preferiblemente desde aproximadamente 3.000 psi hasta aproximadamente 10.000 psi.

35 La suspensión calentada que contiene el fármaco puede procesarse en la cámara de homogeneización del aparato de homogeneización mediante alimentación por gravedad desde un depósito calentado y opcionalmente agitado o mediante la ayuda de una bomba, por ejemplo una bomba peristáltica, desde un depósito calentado hasta el primer intervalo de temperatura a través de la cámara de homogeneización calentada del homogeneizador calentado y de ahí al interior de un recipiente de recepción calentado, calentado hasta el primer intervalo de temperatura de tal manera que se garantice que todo el volumen de fluido de la suspensión calentada se somete a homogeneización diferenciada, dando como resultado una suspensión homogénea de partículas fundidas de tamaño micrónico o submicrónico calentadas. En un aspecto de esta invención, entre cada pase de homogeneización, la suspensión calentada procesada se devuelve de manera discontinua desde el recipiente de recepción calentado de nuevo al interior del depósito calentado tal como por medio de una bomba o mediante vertido, y se repite la etapa de homogeneización calentada. En otro aspecto, la suspensión calentada procesada se alimenta directamente de nuevo al interior del depósito calentado en un procedimiento discontinuo. Si el portador acuoso se calienta por encima de 100°C, el sistema está contenido como un sistema cerrado a presión durante la alimentación de la mezcla al aparato de homogeneización y durante el retorno de la suspensión calentada homogeneizada o parcial o no completamente homogeneizada al depósito calentado. Si el volumen inicial de la suspensión calentada antes de la homogeneización se define como un pase de volumen, entonces el número de pases de volumen realizados a través del homogeneizador de esta manera puede oscilar entre uno y aproximadamente 20, preferiblemente entre uno y diez, más preferiblemente entre 2 y 8, y lo más preferiblemente entre 4 y 7 para producir un homogeneizado calentado que está inicialmente en el primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fármaco. Un fármaco preferido en este procedimiento es fenofibrato que tiene un primer intervalo de temperatura preferido de desde 80°C hasta aproximadamente 95°C.

55 Se ha encontrado que este homogeneizado calentado puede enfriarse hasta obtener un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria o metaestable. Mediante metaestable se quiere decir que con agitación o dejando reposar a largo plazo las partículas estables de manera transitoria del homogeneizado enfriado se convertirán en partículas más grandes de fármaco cristalizado o precipitado y puede demostrarse la separación de fases de los componentes del homogeneizado del portador acuoso. Por ejemplo, en estas condiciones el fenofibrato forma un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria o metaestable que dejándolo reposar o mediante la aplicación de agitación manual tal como removiendo o agitando produce cristales más grandes. Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que la vida útil de las partículas estables de manera transitoria del homogeneizado enfriado puede prolongarse moderadamente controlando las condiciones de enfriamiento. Puede obtenerse una estabilidad prolongada adicional de las partículas pequeñas y mediante la homogeneización posterior a un segundo intervalo de temperatura que está por debajo del punto de fusión del fármaco. También se ha encontrado que el número total de pases de volumen de homogeneización usados en los procedimientos de homogeneización calentada y enfriada de esta invención es sustancialmente menor que el número de pases de volumen necesarios

para producir una suspensión de fármaco comparable partiendo del fármaco en polvo o micronizado que se usó para preparar la mezcla en esta invención pero homogeneizado mientras el fármaco se mantenía completamente en estado sólido según los métodos de la técnica anterior.

5 En un aspecto, el tamaño de partícula del homogeneizado calentado puede medirse usando un instrumento basado en difracción de luz láser tal como un dispositivo Mastersizer Microplus de Malvern y mostrarse que es de menos de un micrómetro.

10 Si se realiza un intento por recoger el homogeneizado calentado en un recipiente de recepción que no está precalentado hasta la primera temperatura, precipita inmediatamente un fármaco escasamente soluble en agua tal como fenofibrato del homogeneizado calentado como un sólido, y en el caso del fenofibrato como cristales. Esto está relacionado muy probablemente con la agitación de la dispersión estable de manera transitoria.

15 En el caso del fenofibrato, el examen microscópico de un homogeneizado calentado muestra que está compuesto de partículas pequeñas y no cristalinas en suspensión, pero hay una tendencia a que el fenofibrato cristalice fuera en el portaobjetos del microscopio. Esta cristalización rápida también se observa si el homogeneizado calentado se recoge en un receptor a temperatura ambiental.

20 Puede obtenerse un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria o metaestable a partir de un homogeneizado calentado derivado de una mezcla de fármaco y una sustancia tensioactiva tal como una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso enfriando rápidamente el homogeneizado calentado en condiciones sin agitación desde un primer intervalo de temperatura a o por encima de la temperatura de fusión del fármaco hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco, preferiblemente hasta el intervalo de 1°C a aproximadamente 20°C. En algunos casos, dependiendo de lo fácil que cristalice el fármaco, en condiciones sin agitación, el homogeneizado enfriado puede conservar partículas pequeñas no cristalinas muy similares a las detectadas inicialmente en el homogeneizado calentado. Opcionalmente, el homogeneizado calentado puede mantenerse en el primer intervalo de temperatura que está por encima del punto de fusión del fármaco, durante un tiempo de mantenimiento antes del comienzo del enfriamiento hasta el segundo intervalo de temperatura. La agitación durante el periodo de mantenimiento por encima del punto de fusión del fármaco no afecta a la cristalización del fármaco. Sin embargo, la agitación tal como removiendo el homogeneizado enfriado puede inducir al crecimiento en el tamaño de partícula y a la cristalización y precipitación del fármaco.

35 En particular, en el caso del fenofibrato, se ha encontrado que puede obtenerse un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria o metaestable a partir de un homogeneizado calentado derivado de una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso enfriando rápidamente el homogeneizado calentado en condiciones sin agitación desde un primer intervalo de temperatura a o por encima de la temperatura de fusión del fenofibrato hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo del punto de fusión del fenofibrato, preferiblemente hasta el intervalo de 1°C a aproximadamente 20°C. En condiciones sin agitación, el homogeneizado enfriado conserva partículas pequeñas no cristalinas muy similares a las detectadas inicialmente en el homogeneizado calentado. Opcionalmente, el homogeneizado calentado puede mantenerse en el primer intervalo de temperatura, por ejemplo a de 80°C a 90°C, durante un tiempo de mantenimiento antes del comienzo del enfriamiento hasta el segundo intervalo de temperatura. La agitación durante el periodo de mantenimiento no afecta a la cristalización del fenofibrato.

45 Para determinar un tiempo de mantenimiento mínimo a de 80 a 90°C antes de la inducción de enfriamiento para un homogeneizado calentado que contiene fenofibrato, se varió el tiempo de mantenimiento a intervalos de 15 minutos desde 0 hasta 60 minutos y se mantuvo constante un periodo de enfriamiento en un baño mantenido a 5°C a 30 minutos tras el comienzo del enfriamiento. En estos experimentos, se encontró que los diámetros medios de partícula del homogeneizado enfriado son similares en todas las condiciones estudiadas. Por tanto, pueden mantenerse muestras del homogeneizado calentado preparado recientemente en un primer intervalo de temperatura durante un periodo de mantenimiento o pueden enfriarse inmediatamente hasta un segundo intervalo de temperatura tras la finalización de la primera etapa de homogeneización.

55 Pueden aplicarse varios métodos de enfriamiento al homogeneizado calentado que contiene un fármaco escasamente soluble en agua para enfriarlo desde el primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fármaco hasta una temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco para formar un homogeneizado enfriado. Ejemplos de varios métodos se enumeran e ilustran con respecto al fenofibrato tal como sigue.

60 Método 1: enfriar lentamente en aire ambiental opcionalmente en un recipiente cerrado que excluye oxígeno y aire dejando reposar el homogeneizado calentado y enfriar desde por encima del punto de fusión del fármaco hasta temperatura ambiente/ambiental;

65 Método 2: enfriar sin agitación lentamente desde por encima del punto de fusión del fármaco que para el fenofibrato es de aproximadamente 85°C en un baño de agua a temperatura ambiental que es de aproximadamente 15°C a 20°C;

Método 3: enfriar de manera gradual lentamente a 1 grado centígrado por minuto en un baño de aceite con agitación desde por encima del punto de fusión del fármaco hasta temperatura ambiental;

5 Método 4: enfriar de manera gradual lentamente desde por encima del punto de fusión del fármaco hasta aproximadamente 20°C por debajo del punto de fusión del fármaco que para el fenofibrato es de desde aproximadamente 85°C hasta por debajo de 65°C, seguido por enfriamiento hasta 4°C en un baño de agua a 4°C enfriado de manera isotérmica:

10 Método 5: enfriar rápidamente en un baño de agua a 4°C enfriado de manera isotérmica;

Método 6: enfriar de manera gradual lentamente desde por encima del punto de fusión del fármaco hasta aproximadamente 40°C por debajo del punto de fusión del fármaco que para el fenofibrato es de desde aproximadamente 85°C hasta aproximadamente 40°C a la velocidad de 1 grado centígrado por minuto.

15 Para enfriar desde temperaturas inicialmente por encima de 100°C el homogeneizado calentado se mantiene en un recipiente presurizado. Tras enfriar, la presión puede ajustarse entonces opcionalmente hasta la ambiental sin agitación del contenido del recipiente normalmente por medio de una válvula que permite la igualación de la presión hasta las condiciones de presión ambiental. Preferiblemente, una atmósfera inerte tal como una atmósfera de nitrógeno o argón se mantiene en contacto con las formulaciones de esta invención.

20 Se examinó el efecto de agitar durante la fase de enfriamiento para el fenofibrato como ejemplo. En algunos estudios, se dejaron las muestras sin agitar mientras que otras se agitaban magnéticamente 250 rpm usando barras de agitación magnéticas recubiertas de teflón durante los métodos de enfriamiento. Adicionalmente, en algunos experimentos, se diluyó el homogeneizado calentado diez veces con portador acuoso adicional que se había calentado hasta la primera temperatura, entonces se sometió a turbulencia el homogeneizado calentado diluido para distribuir uniformemente el portador acuoso añadido, y luego se enfrió el homogeneizado calentado diluido.

25 Se llevaron a cabo determinaciones del tamaño de partícula usando un dispositivo Mastersizer Microplus de Malvern. Se examinaron las muestras a de dos a tres horas tras el inicio del enfriamiento. Los resultados se notifican como promedios ponderados por volumen o D(4,3). También se examinaron las muestras microscópicamente bajo luz polarizada brillante usando tanto modos en fase como fuera de fase. La luz en fase permitió la determinación del tamaño de partícula primario y la detección de agregados. El examen fuera de fase dio una indicación de la cantidad de cristales formados en la composición. Se distinguieron fácilmente partículas cristalinas morfológicamente pequeñas de fenofibrato de grandes cristales de fenofibrato.

30 Cuando se usó el 3% de Lipoid E80 (también denominado en ocasiones E80 a continuación en el presente documento) como sustancia fosfolipídica en una preparación de homogeneización de único pase de un homogeneizado calentado que contenía el 10% de fenofibrato, se observó poca diferencia en las características de partícula cuando se enfrió mediante cualquiera de los métodos 1 ó 2 (el tamaño promedio de partícula a las 3 horas fue de 2,42 y 2,96 micrómetros, respectivamente). Las partículas eran inicialmente no cristalinas, esféricas y submicrónicas pero aparecieron cristales en el plazo de de 3 horas. En cambio, cuando se usó el 3% de Lipoid E80 como sustancia fosfolipídica en una preparación de homogeneización de dos pases de un homogeneizado calentado que contenía el 10% de fenofibrato, se observó inesperadamente un tamaño de partícula más pequeño cuando se enfrió una muestra mediante el método 1 frente a cuando se enfrió una muestra mediante el método 2 (0,56 y 1,64 micrómetros, respectivamente tras 3 horas de enfriamiento). Esta diferencia fue diferente de la observada en homogeneizados calentados preparados con lípidos saturados tales como Phospholipon 100H (también denominado en ocasiones 100H a continuación en el presente documento) y Phospholipon 90H (también denominado en ocasiones 90H a continuación en el presente documento) cuando se procesa durante dos pases. En estas formulaciones, el tamaño de partícula a de 2 a 3 horas tras el inicio del enfriamiento fue significativamente superior que el observado usando Lipoid E80. Para homogeneizados calentados preparados usando el 3% de Phospholipon 100H en dos pases y enfriados durante 3 horas según los métodos 1 y 2, los tamaños promedio de partícula fueron de 14,72 y 10,31 micrómetros, respectivamente. Para homogeneizados calentados preparados usando el 3% de Phospholipon 100H en dos pases y enfriados durante 2 horas según los métodos 1 y 2, los tamaños promedio de partícula fueron de 6,07 y 5,23 micrómetros, respectivamente. Al microscopio, los homogeneizados enfriados que contenían Phospholipon 100H y Phospholipon 90H consistieron en agregados de partículas con cristales que aparecían a lo largo del tiempo. Normalmente no se observaron agregados en las formulaciones de Lipoid E80 pero se produjo crecimiento de cristales a lo largo del tiempo.

35 40 45 50 55 60 65 Se encontró inesperadamente que el aumento de la velocidad de enfriamiento en ausencia de agitación producía homogeneizados enfriados que mantenían partículas pequeñas que contenían el fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en un mayor grado que los producidos mediante los métodos de enfriamiento lento. Esto fue especialmente cierto cuando se usó Lipoid E80 como sustancia fosfolipídica. Por ejemplo, cuando se enfrió una muestra de homogeneizado calentado preparado a partir del 3% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y el 10% de fenofibrato en dos pases de homogeneización mediante el método 5 (enfriamiento rápido) y se comparó con una muestra enfriada de homogeneizado calentado de la misma composición enfriada según los métodos 1 ó 2

(enfriamiento lento), el tamaño de partícula a las 3 horas para el enfriamiento rápido fue de 0,63 micrómetros frente a 0,76 micrómetros para el enfriamiento lento.

5 Para las muestras sin agitación, pueden observarse aumentos del tamaño mínimo de partícula en todos los métodos de enfriamiento mientras que en condiciones con agitación puede observarse aglomeración o precipitación o cristalización sustancial del fármaco escasamente soluble en agua. Por ejemplo, para muestras sin agitación que contenían fenofibrato, se observaron aumentos del tamaño mínimo de partícula en todos los métodos de enfriamiento. En cambio, en condiciones con agitación se observó cristalización sustancial de fenofibrato para todos los métodos de enfriamiento. Para las muestras enfriadas en un procedimiento de etapa lenta, se produjo crecimiento de cristales a temperaturas inferiores a aproximadamente 20°C por debajo del punto de fusión del fármaco, es decir, para el fenofibrato por debajo de aproximadamente 60°C.

15 Puede observarse que la energía transmitida al homogeneizado enfriado mediante agitación mecánica por ejemplo usando una espátula o barra de agitación no es suficiente para transmitir estabilidad a las partículas del homogeneizado enfriado. Para ser eficaz, un procedimiento energético de estabilización de partículas debe transmitir energía suficiente a las partículas del homogeneizado enfriado para convertirlas desde un homogeneizado estable de manera transitoria en una dispersión de partículas de duración más larga. De otro modo, se producirán partículas grandes de manera indeseable a partir del homogeneizado enfriado estable de manera transitoria. Los procedimientos energéticos de estabilización de partículas preferidos incluyen sonicación y homogeneización. Un procedimiento energético de estabilización de partículas más preferido es la homogeneización. Se cree que debe aplicarse energía suficiente a las partículas para modificar parte del aspecto de la composición de partículas que, aunque actualmente se desconoce, puede estar relacionado con una reducción adicional en el tamaño de partícula en presencia de una sustancia tensioactiva o reorganización de fármaco y/o moléculas de sustancia tensioactiva en o sobre la superficie de la partícula, u otros fenómenos.

25 Se encontró inesperadamente que diluir el homogeneizado calentado diez veces con portador acuoso calentado adicional tenía un efecto beneficioso sobre el tamaño de las partículas cuando se enfrían. En la tabla 1 se presentan los resultados para fenofibrato como ejemplo.

30 Tabla 1. Efecto de dilución con portador acuoso sobre los tamaños de partículas enfriadas en micrómetros de homogeneizado calentado que contiene el 10% de fenofibrato y el 3% fosfolípido

Fosfolípido	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Método de enfriamiento (tiempo de enfriamiento)	1 (3 h)	2 (3 h)	1 (3 h)	2 (3 h)	1 (2 h)	2 (2 h)
Tamaño promedio de partícula sin dilución	2,42	2,96	11,46	9,71	4,83	4,12
Tamaño promedio de partícula con dilución	1,84	1,69	3,29	3,77	2,17	2,73

35 Habitualmente puede lograrse el homogeneizado enfriado que tiene tamaño de partícula de menos de 1 micrómetro sometiendo el homogeneizado calentado que contiene fármaco fundido a múltiples pases de homogeneización antes del enfriamiento rápido. El efecto de la homogeneización múltiple es producir partículas más pequeñas, pero el efecto de reducción de tamaño no es lineal y muestra velocidades de retorno decrecientes, es decir, el tamaño promedio de partícula disminuye de manera no lineal con el aumento del número de pases.

40 En el caso del fenofibrato, también se encontró que el aumento del número de pases de homogeneización calentada desde uno hasta dos seguido por enfriamiento producía un homogeneizado enfriado con tamaño de partícula más pequeño con Lipoid E80 pero no con Phospholipon 100H o Phospholipon 90H. Por ejemplo, a las 3 horas tras el enfriamiento, una muestra de homogeneizado enfriado que contenía fenofibrato preparada según el método 1 tenía un tamaño de partícula de 0,56 micrómetros cuando se sometió el homogeneizado calentado precedente a dos pases de homogeneización en comparación con un tamaño de partícula de 2,42 micrómetros cuando se sometió el homogeneizado calentado precedente a un pase de homogeneización. Cuando se había sometido un homogeneizado calentado a 10 pases de homogeneización, el homogeneizado enfriado tenía un tamaño de partícula de 0,29 micrómetros. En general se encontró que podría lograrse un homogeneizado enfriado que tenía un tamaño de partícula de aproximadamente 0,3 micrómetros a partir de un homogeneizado calentado que se había sometido a al menos 5 pases de homogeneización. La homogeneización adicional produjo partículas más pequeñas, pero a velocidades decrecientes por pase de volumen. Por ejemplo, pueden lograrse partículas de tan solo 0,05 micrómetros en condiciones de homogeneización. En la tabla 2 se muestran los resultados para uno y dos pases de volumen de homogeneización en función del fosfolípido.

55 Tabla 2. Diferencia entre uno y dos pases de homogeneización calentada en los tamaños de partícula enfriada en micrómetros de homogeneizados calentados que contienen el 10% de fenofibrato y el 3% de fosfolípido

Fosfolípido	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Método de enfriamiento (tiempo de enfriamiento)	1 (3 h)	2 (3 h)	1 (3 h)	2 (3 h)	1 (2 h)	2 (2 h)

Tamaño promedio de partícula en un pase	2,42	2,96	11,46	9,71	4,83	4,12
Tamaño promedio de partícula en dos pases	0,56	1,64	14,72	10,31	6,07	5,23

También se ha encontrado que el tamaño de partícula dependiente del pase del homogeneizado enfriado puede ser función de la razón de la concentración de sustancia tensioactiva con respecto al fármaco. Por ejemplo, un homogeneizado calentado preparado usando el 3% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y el 10% de fenofibrato como fármaco y sometido a 10 pases de homogeneización produjo un homogeneizado enfriado mediante el método 6 que tenía un tamaño de partícula de 0,35 micrómetros, mientras que un homogeneizado calentado preparado usando el 10% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y el 10% de fenofibrato como fármaco y sometido a 10 pases de homogeneización produjo un homogeneizado enfriado mediante el método 6 que tenía un tamaño de partícula de 1,3 micrómetros.

Además, cuando se preparó un homogeneizado calentado preparado usando el 3% de Phospholipon 100H como sustancia tensioactiva y el 10% de fenofibrato como fármaco, se sometió a 10 pases de homogeneización y se enfrió, se produjo un homogeneizado enfriado mediante el método 5 que tenía un tamaño de partícula de 1,45 micrómetros. En comparación, cuando se preparó un homogeneizado calentado usando el 3% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y el 10% de fenofibrato como fármaco, se sometió a 10 pases de homogeneización y se enfrió, se produjo un homogeneizado enfriado que tenía un tamaño de partícula de 1,3 micrómetros.

El enfriamiento rápido de los homogeneizados calentados en un baño de 4°C en condiciones sin agitación produce homogeneizados enfriados con un cambio mínimo de morfología y el tamaño de partícula con respecto a los observados en los homogeneizados calentados antes del enfriamiento. Por ejemplo, se ha descubierto que el enfriamiento rápido de homogeneizados calentados que contienen un fosfolípido como sustancia tensioactiva y fenofibrato como fármaco en un baño de 4°C en condiciones sin agitación produjo homogeneizados enfriados no cristalinos con un cambio mínimo en la morfología y el tamaño de partícula con respecto a los observados en los homogeneizados calentados antes del enfriamiento. Cuando se mantuvieron las muestras de homogeneizado calentado a 80°C durante hasta una hora y luego se enfriaron para formar homogeneizados enfriados que se mantuvieron durante 30 minutos a 5°C, no pudieron detectarse diferencias en el tamaño de partícula como función del tiempo en que el homogeneizado calentado se mantuvo a 80°C antes del enfriamiento. Para una velocidad de procesamiento óptima, pueden enfriarse muestras de homogeneizado calentado recién preparadas desde el primer intervalo de temperatura hasta un segundo intervalo de temperatura inmediatamente tras un número adecuado de pases de homogeneización tal como cinco pases de homogeneización calentada para proporcionar homogeneizados enfriados. Sin embargo, los homogeneizados enfriados preparados de ese modo parecen ser estables de manera transitoria o metaestables frente a la formación de cristales de fármaco que pueden crecer más grandes y precipitar en la suspensión del homogeneizado enfriado si se dejan reposar. La formación de cristales y partículas más grandes se potencia si el homogeneizado enfriado se altera tal como agitando o removiendo.

En otro aspecto de esta invención, pueden añadirse agentes de carga como sólidos o en disoluciones de portador acuoso a la mezcla de fármaco y una sustancia tensioactiva en un portador acuoso en el procedimiento de esta invención.

Un agente de carga se define en el presente documento como un compuesto útil en ayudar a la redispersión de partículas pequeñas secas dando lugar de nuevo a una suspensión tal como una suspensión acuosa. Los agentes de carga adecuados incluyen compuestos de peso molecular relativamente bajo, (menos de 50.000) hidrófilos, que contienen hidroxilo tales como monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, trehalosa, glicerol, dextrosa, fructosa, azúcares, pentosas, hexosas, xilitol, y mezclas de los mismos. Los agentes de carga son útiles como protectores en un procedimiento de secado tal como crioprotectores en un procedimiento de liofilización o como aditivos en un procedimiento de secado por pulverización o un procedimiento de evaporación, evitando o reduciendo sustancialmente la fusión, combinación, suspensión, degradación y aglomeración de partículas durante el secado, y ayudando en la resuspensión de partículas desde un estado seco. Pueden producirse partículas pequeñas secas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua por ejemplo como liofilizado que es un sólido producido a partir de una dispersión enfriada de partículas mediante el procedimiento de congelar el portador acuoso en un sólido que comprende una dispersión en hielo y luego eliminar el agua mediante la sublimación del hielo a presión reducida. Los agentes de carga también pueden reducir o disminuir el punto de congelación de las composiciones acuosas en las que se disuelven o se disuelven parcialmente.

Los agentes de carga preferidos incluyen trehalosa, sacarosa, sorbitol, y mezclas de los mismos.

Los agentes de carga pueden añadirse a la mezcla, a la suspensión calentada, al homogeneizado calentado, al homogeneizado enfriado, a la dispersión enfriada y a las partículas secas. Pueden añadirse como sólidos o como líquidos o como disoluciones en portador acuoso.

Se examinó la estabilidad de las formulaciones de homogeneizado enfriado con respecto al efecto de adición de un agente de carga o una combinación de agentes de carga. Cuando se añadieron agentes de carga como sólidos o líquidos a mezclas calentadas de fenofibrato y una sustancia fosfolípida como sustancia tensioactiva en un portador acuoso, luego se procesaron usando por ejemplo 10 pases de homogeneización calentada a 80°C y

posteriormente se enfriaron en un baño de agua a 4°C, las estimaciones de tamaño de partícula sugirieron que con la excepción del agente de carga sacarosa (10%), había poco aumento en las mediciones de diámetro medio de partícula a lo largo de un periodo de 2 h. Sin embargo, las observaciones microscópicas revelaron la presencia de un número significativo de cristales grandes tras la etapa de enfriamiento. La adición de disolución tampón caliente 2 veces que contiene o bien nada o bien agentes de carga a las formulaciones procesadas produjo un gran aumento en el diámetro medio de partícula. Se atribuyó que esto se debía, mediante examen microscópico, a la agregación de partículas entre sí con cristales grandes también presentes.

Cuando se añadió trehalosa a una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso, se detectaron cristales con agitación lo que indicaba que la trehalosa no estabilizaba estas formulaciones metaestables con respecto a la formación de cristales y la precipitación. Se añadieron PVP 17 y glicerol a homogeneizados calentados, y en ambos casos se observó microscópicamente crecimiento de cristales en condiciones con agitación. Cuando se añadieron glicerol solo o glicerol y trehalosa a la mezcla y entonces se homogeneizó, los resultados de los experimentos de agitación mostraron de nuevo que estas formulaciones eran inestables con amplia cristalización observada a lo largo del tiempo. Por tanto, añadir agentes de carga o PVP a o bien la mezcla o bien el homogeneizado calentado no da como resultado estabilización de la formulación metaestable en condiciones con agitación.

Aunque un homogeneizado enfriado puede ser inestable con respecto a agitación tal como agitando o removiendo manualmente, se ha encontrado sorprendentemente que puede transformarse un homogeneizado enfriado en una dispersión enfriada más estable mediante la aplicación de un procedimiento energético de estabilización de partículas aplicado al segundo intervalo de temperatura y en un segundo intervalo de presión.

Por ejemplo, aunque se encontró que los homogeneizados de fenofibrato mencionados anteriormente eran inestables con respecto a agitación tal como agitando o removiendo manualmente lo que conducía a la formación de cristales de fenofibrato, se ha encontrado que el homogeneizado enfriado puede transformarse en una dispersión enfriada más estable mediante la aplicación de un procedimiento energético de estabilización de partículas aplicado al segundo intervalo de temperatura y en un segundo intervalo de presión.

Los ejemplos de procedimientos energéticos de estabilización de partículas adecuados incluyen homogeneización, microfluidización y sonicación. En general se considera que la microfluidización es un método de homogeneización.

En un aspecto, las partículas de un homogeneizado calentado que contiene un fármaco escasamente soluble pueden ser no cristalinas mientras que las partículas de la dispersión enfriada producida como resultado de la aplicación de un procedimiento energético de estabilización de partículas pueden ser cristalinas. Aunque la agitación puede inducir crecimiento de partículas significativo en un homogeneizado enfriado, la agitación no induce crecimiento de partículas significativo en una dispersión enfriada formada a partir del homogeneizado enfriado. La dispersión enfriada así producida es más robusta frente al crecimiento de partículas que el homogeneizado enfriado. Las partículas de la dispersión enfriada están preferiblemente en el intervalo micrónico y submicrónico. Dependiendo del número de etapas de procesamiento de estabilización, es decir, pases de volumen, empleados en la preparación de la dispersión enfriada, la dispersión enfriada también puede comprender agregados de partículas débilmente asociados que pueden romperse o dispersarse o desagregarse fácilmente mediante la agitación de la dispersión. Preferiblemente, un aumento en el número de etapas de procesamiento desde 1 hasta un intervalo de desde 5 hasta 20, preferiblemente desde 10 hasta 20, puede producir agregados menores y más fácilmente dispersos. La inestabilidad de la formulación frente a la agitación puede aumentarse como resultado del procedimiento de energización de estabilización de partículas.

Al microscopio, en el caso del fenofibrato como ejemplo de fármaco escasamente soluble, las partículas del homogeneizado calentado son no cristalinas mientras que las partículas de la dispersión enfriada producida como resultado de la aplicación de un procedimiento energético de estabilización de partículas son cristalinas. Es importante que aunque la agitación puede inducir crecimiento de partículas significativo en un homogeneizado enfriado, la agitación no induce crecimiento de partículas significativo en una dispersión enfriada formada a partir del homogeneizado enfriado. La dispersión enfriada así producida es más robusta frente al crecimiento del tamaño de partícula que el homogeneizado enfriado. Una posible explicación es que el número de sitios de nucleación para la formación de cristales del fármaco escasamente soluble se aumenta sustancialmente mediante la aplicación de un procedimiento energético de estabilización de partículas en presencia de una sustancia tensioactiva dando lugar a partículas cristalinas pequeñas estables en el intervalo micrónico y submicrónico.

Un procedimiento energético de estabilización de partículas preferido es la microfluidización usando por ejemplo un aparato Microfluidics M110EH. La microfluidización puede lograrse usando desde 1 hasta 20 pases de volumen, preferiblemente desde 2 hasta 20 pases de volumen, más preferiblemente desde 5 hasta 20 pases de volumen, y lo más preferiblemente desde 10 hasta 20 pases de volumen. La microfluidización puede realizarse en modo continuo o en modo discontinuo. Un segundo intervalo de temperatura preferido es el segundo intervalo de temperatura usado para la preparación del homogeneizado enfriado y es preferiblemente desde 1°C hasta 40°C, más preferiblemente desde 4°C hasta 20°C y lo más preferiblemente desde 4°C hasta 15°C. Un intervalo de presión útil para la preparación de la dispersión enfriada es un segundo intervalo de presión, es decir, desde 2.000 hasta

aproximadamente 30.000 psi, preferiblemente desde 5.000 hasta aproximadamente 20.000 psi, y lo más preferiblemente desde 5.000 hasta 18.000 psi.

- 5 Al microscopio, en el caso del fenofibrato como ejemplo, la dispersión enfriada es una suspensión de partículas de fenofibrato cristalinas. Dependiendo directamente del número de etapas de procesamiento de estabilización o pases de volumen empleados en la preparación de la dispersión enfriada, la dispersión enfriada también puede comprender agregados débilmente asociados de partículas de fenofibrato cristalinas que pueden romperse o dispersarse o desagregarse agitando la suspensión.
- 10 Puede lograrse una reducción en el diámetro medio de partícula de la dispersión enfriada aumentando el número de pases de volumen durante la etapa de homogeneización fría. Por ejemplo, tal como se muestra en la tabla 3 para una formulación derivada de una mezcla del 3% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y el 10% de fenofibrato como fármaco escasamente soluble en agua procesada primero para 10 pases de volumen para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco, enfriado según método 5 para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco, y luego microfluidizada para de 2 a 10 pases de volumen para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas que contienen el fármaco, el diámetro medio observado fue de 0,26 a 0,54 micrómetros como homogeneizado enfriado antes de someter a un procedimiento de energización de estabilización de partículas, de 1,45 micrómetros como dispersión enfriada cuando se procesó para 2 pases de volumen, y de 0,9 micrómetros cuando se procesó para 10 pases de volumen. Sorprendentemente, la inestabilidad de la formulación frente a la agitación aumento espectacularmente como resultado del procedimiento de energización de estabilización de partículas. Sin el procedimiento de energización de estabilización de partículas adicional, el tamaño promedio de partícula del homogeneizado enfriado aumentó en dos órdenes de magnitud con agitación en el plazo de 30 minutos. Sin embargo, tras la aplicación del procedimiento de energización de estabilización de partículas, el tamaño promedio de partícula no aumentó sustancialmente con agitación hasta 24 horas. Además, el tamaño promedio de partícula de la dispersión enfriada fue más pequeño y siguió siendo más pequeño hasta 5 días cuando la formulación se procesó para 10 pases de volumen.

Tabla 3. Cambios de tamaño de partícula del homogeneizado enfriado y la dispersión enfriada

A partir de una mezcla del 10% de fenofibrato, el 3% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva en tampón fosfato 10 mM a pH 8. La temperatura de mantenimiento fue de 4°C.			
	Tiempo (minutos)	Tamaño promedio sin agitación (micrómetros)	Tamaño promedio con agitación (micrómetros)
Homogeneizado enfriado (10 pases de volumen)	0	0,26	0,26
	30	0,26	14,22
	60	0,54	9,44
Dispersión enfriada (2 pases de volumen)	0	1,45	1,45
	30	1,45	1,29
	60	1,37	1,37
	1440	No medido	1,12
Dispersión enfriada (10 pases de volumen)	0	0,87	No medido
	1140	0,93	No medido
	5700	0,97	No medido

- 30 Cuando se sustituyó la lecitina de huevo Lipoid E80 por Phospholipon H 100, el tamaño de partícula del homogeneizado enfriado fue superior tras los 10 pases que con el equivalente de Lipoid E80 (2,3 micrómetros frente a 0,3 micrómetros, respectivamente). Además, tras procesar para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas que contienen el fármaco, se detectó un aumento relativo adicional en el tamaño de partícula de la dispersión enfriada. Esto puede atribuirse a la agregación de las partículas primarias. Tanto para la formulación de Lipoid E80 como para la formulación de Phospholipon H 100, pudo disminuirse el tamaño del agregado a lo largo del tiempo con agitación.

- 40 El análisis con microscopio electrónico de barrido (SEM) de las dispersiones enfriadas preparadas originalmente a partir de fenofibrato y un fosfolípido como sustancia tensioactiva en la mezcla y mediante 10 pases de volumen reveló que existían como partículas cristalinas individuales cada una de aproximadamente 1 micrómetro de diámetro medio. Las dispersiones enfriadas son comparables con las formulaciones microfluidizadas de fosfolípido y fenofibrato que pueden prepararse mediante microfluidización por debajo del punto de fusión del fenofibrato tal como según la tecnología IDD-P™ desarrollada por RTP Pharma Inc. tal como se describe en la patente estadounidense 5.091.187. Sin embargo, para lograr una reducción del tamaño de partícula de este tipo sin fundir primero el fármaco pueden requerirse sustancialmente más pases de volumen de microfluidización, por ejemplo hasta 200 pases a aproximadamente 18.000 psi.

En otro aspecto de esta invención, pueden usarse más de una sustancia tensioactiva para preparar las

5 formulaciones según esta invención. Al menos se necesita una sustancia tensioactiva para preparar la mezcla inicial de esta invención, y en un aspecto puede bastar en la preparación de suspensiones calentadas posteriores, homogeneizados calentados, homogeneizado enfriados, dispersiones enfriadas y partículas secas preparados según esta invención. En otro aspecto, puede realizarse la adición de más de una sustancia tensioactiva a la mezcla, la suspensión calentada, el homogeneizado calentado, el homogeneizado enfriado y la dispersión enfriada de esta invención. Tales adiciones pueden realizarse en una etapa individual en el procedimiento o en más de una etapa en el procedimiento. Por ejemplo, puede añadirse un segundo agente tensioactivo a la mezcla o a la suspensión calentada, y pueden añadirse cantidades adicionales del segundo agente tensioactivo o de un tercer agente tensioactivo al homogeneizado enfriado o a la suspensión enfriada o incluso a las partículas pequeñas secas preparadas según esta invención.

10 La concentración total de una o de más de una sustancia tensioactiva añadida a las formulaciones preparadas según esta invención puede estar en el intervalo del 0,1 al 50%, preferiblemente del 0,2 al 20% y más preferiblemente del 0,5 al 10%.

15 En otro aspecto de esta invención, pueden añadirse agentes de carga a la mezcla, al homogeneizado calentado, al homogeneizado enfriado y a la dispersión enfriada. Los agentes de carga pueden añadirse como sólidos, como mezclas, como disoluciones en portador acuoso y en combinaciones de sólidos y disoluciones. Pueden añadirse agentes de carga al comienzo o al final de las etapas conduciendo a la formación de un homogeneizado calentado, homogeneizado enfriado y dispersión enfriada, y pueden añadirse en más de una fase durante el procedimiento. La cantidad de total agentes de carga que pueden añadirse oscila entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 50%, preferiblemente entre el 1% y aproximadamente el 25% y más preferiblemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 20%. Los agentes de carga pueden añadirse como agentes individuales a estos niveles o en combinación de manera que la cantidad total de agente de carga resida dentro de estos niveles.

20 La adición de una variedad de agentes de carga en diferentes etapas en el procedimiento de esta invención no produce un aumento sustancial del diámetro medio de partícula de una dispersión enfriada a lo largo de un periodo de tiempo tal como a lo largo de 24 horas. Por ejemplo, cuando se añadieron los agentes de carga sorbitol (5%) y sacarosa (10%) a una mezcla del 3% de Lipoid E80 y el 10% de fenofibrato y se procesó la formulación para 10 pases para formar un homogeneizado enfriado y para 10 pases para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas que contienen el fármaco, el tamaño de partícula de la dispersión enfriada (0,97 micrómetros) fue muy similar en tamaño al de una composición de formulación análoga (es decir, 0,91 micrómetros) cuando se añadieron los mismos agentes de carga tras la formación de la dispersión enfriada.

25 La homogeneización del homogeneizado enfriado que contiene el fármaco puede llevarse a cabo en un equipo estable para ese procedimiento. El equipo útil incluye pero no se limita a equipo de homogeneización a alta presión disponible comercialmente tal como APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 o C50, MFIC Microfluidizer M110EH, y otros microfluidizadores y homogeneizadores. También puede llevarse a cabo la homogeneización usando mezcladores mecánicos de alta cizalladura y ultra alta cizalladura y molinos y mezcladores que contienen hélices que pueden conferir suficiente turbulencia o transferencia de energía a las partículas para formar partículas pequeñas estables. El aparato se enfría para mantener el homogeneizado enfriado y la dispersión enfriada en el segundo intervalo de temperatura. El enfriamiento puede realizarse mediante el uso de un baño de aire enfriado, un baño de fluido enfriado tal como un baño de agua o hielo/agua o un intercambiador de calor adecuado que se enfría y se mantiene a o por debajo del segundo intervalo de temperatura que está por debajo del punto de fusión del fármaco.

30 En una etapa final del procedimiento, la dispersión enfriada puede secarse para proporcionar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco escasamente soluble. El secado puede realizarse usando varios métodos conocidos comúnmente, por ejemplo mediante secado por pulverización, liofilización y evaporación. Preferiblemente, uno o más de un agente de carga está presente en la formulación que se somete a secado. Cuando el secado se realiza mediante secado por pulverización, la dispersión enfriada se alimenta en el dispositivo de secado por pulverización como un líquido, preferiblemente a una temperatura en el segundo intervalo de temperatura y preferiblemente como una dispersión que comprende uno o más de un agente de carga.

35 Cuando el secado se realiza mediante evaporación, el portador acuoso de la dispersión enfriada puede mantenerse como un líquido y el agua se elimina a presión reducida y con la aplicación de suficiente calor para mantener al menos parte y preferiblemente todo el portador acuoso en la dispersión enfriada que se está secando en estado líquido hasta que se seque.

40 Cuando el secado se realiza mediante liofilización, el portador acuoso de la dispersión enfriada se congela y se liofiliza a presión reducida y la aplicación de calor a la suspensión congelada para proporcionar un liofilizado que comprende partículas pequeñas que contienen fármaco escasamente soluble. La congelación y liofilización se realizan preferiblemente en un liofilizador convencional, por ejemplo, en un liofilizador Unitop de Virtis Corporation usando técnicas convencionales. La liofilización puede realizarse en dispersiones enfriadas añadidas a bandejas o en dispersiones enfriadas añadidas a viales, por ejemplo en viales de 2 ml o 10 ml. Los agentes de carga pueden añadirse a la formulación para facilitar la reconstitución del liofilizado.

En el caso del fenofibrato como ejemplo, en una etapa final del procedimiento, la dispersión enfriada puede secarse congelando el portador acuoso en la dispersión y liofilizando la dispersión congelada a presión reducida y mediante la aplicación de calor para proporcionar un liofilizado que comprende partículas pequeñas que contienen fenofibrato. Opcionalmente, la suspensión enfriada puede secarse por pulverización para proporcionar un polvo seco de partículas que contienen fenofibrato. Alternativamente, puede evaporarse el agua en el portador acuoso de la dispersión enfriada, por ejemplo a presión reducida para proporcionar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

Mediante partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua se quiere decir partículas en el intervalo de 0,1 micrómetro a 20 micrómetros en diámetro promedio que contienen un fármaco escasamente soluble en agua, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 5 micrómetros que contienen un fármaco escasamente soluble en agua, y lo más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 2 micrómetros que contienen un fármaco escasamente soluble en agua.

Mediante partículas pequeñas que contienen fenofibrato se quiere decir partículas en el intervalo de 0,1 micrómetros a 20 micrómetros en diámetro promedio que contienen fenofibrato, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 5 micrómetros que contienen fenofibrato, y lo más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 2 micrómetros que contienen fenofibrato.

La adición de agentes de carga tales como sacarosa y sorbitol o bien a la mezcla antes del procesamiento o bien a la dispersión enfriada justo antes del secado proporciona suspensiones de tamaño de partícula en reconstitución similares en tamaño a las de la dispersión enfriada precedente. El secado puede realizarse mediante secado por pulverización o preferiblemente mediante liofilización.

La adición del agente de carga tal como trehalosa o bien a la mezcla antes del procesamiento, o bien al homogeneizado calentado, o bien al homogeneizado enfriado o bien a la dispersión enfriada justo antes del secado proporciona suspensiones de tamaño de partícula en reconstitución que son similares en tamaño a las de la dispersión enfriada precedente.

Las muestras de homogeneizado enfriado pueden secarse por ejemplo mediante liofilización con agentes de carga y reconstituirse en fluido gástrico simulado (SGF) modificado con inversión suave inmediatamente tras la liofilización. Los tamaños de partícula de las dispersiones en reconstitución pueden ser similares a, es decir, iguales o ligeramente más grandes que, los de los homogeneizados enfriados precedentes. Al microscopio, las suspensiones reconstituidas pueden existir principalmente como partículas cristalinas individuales junto con agregados ocasionales. Por ejemplo, una dispersión enfriada preparada a partir de una mezcla del 3% de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva, el 10% de fenofibrato, el 10% de sacarosa y el 5% de sorbitol como dispersión enfriada precedente tiene un tamaño promedio de partícula de 0,96 micrómetros. En la reconstitución del liofilizado correspondiente, el tamaño promedio de partícula de la suspensión reconstituida es de 1,57 micrómetros. Para la formulación composicionalmente equivalente cuando se añaden los agentes de carga a la dispersión enfriada, los diámetros medios de partícula antes y después de la liofilización son de 0,91 y 1,38 micrómetros, respectivamente.

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

El periodo de estabilidad de las partículas de la dispersión enfriada de partículas pequeñas estabilizadas que contienen el fármaco puede prolongarse desde el periodo de estabilidad de las partículas estables de manera transitoria del homogeneizado enfriado hasta varios meses. También se contempla una estabilidad de más de un año.

Las formulaciones preparadas mediante esta invención pueden secarse dando lugar a polvos, que pueden resuspenderse o llenarse en cápsulas o convertirse en gránulos o comprimidos con la adición de aglutinantes y otros excipientes conocidos en la técnica de la preparación de comprimidos. Las partículas de fármaco proporcionadas según esta invención tienen biodisponibilidad comparable a o mejor que las partículas dimensionadas similares preparadas mediante métodos alternativos.

La invención se ilustra adicionalmente en relación con los siguientes ejemplos, que se considera que son ilustrativos de la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a los detalles específicos de los ejemplos.

Ejemplo 1.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera

recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un dispositivo Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a de 85°C a 99°C para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado mediante agua muy fría a de 5°C a 10°C y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a de 4°C a 13°C. Entonces se seca la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen fenofibrato de tamaño de menos de 2,0 micrómetros de diámetro mediante congelación hasta aproximadamente -40°C y liofilización a vacío para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 2.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un dispositivo Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a 80°C para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 min, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. La dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen el fármaco son de un tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro y entonces se seca mediante congelación y liofilización a vacío para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 3.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 que contiene 240 partes de trehalosa usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a de 85°C a 95°C para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 minutos en un baño de hielo-agua, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. Entonces se seca la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen fármaco de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro mediante congelación en nitrógeno líquido y liofilización a vacío para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 4.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a 85°C para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 min, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. Se trata la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen el fármaco de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro con una disolución de 200 partes de sacarosa más 100 partes de sorbitol como agentes de carga en portador acuoso adicional y entonces se seca mediante congelación en nitrógeno líquido y liofilización a vacío para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

## Ejemplo 5.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a 85°C para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 min, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. Se trata la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen el fármaco de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro con una disolución de agentes de carga equivalente a 300 partes de sacarosa más 100 partes de sorbitol en portador acuoso adicional, entonces se seca mediante congelación y liofilización para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

## Ejemplo 6.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a 85°C para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 min, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. Se trata la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen fármaco de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro con 100 partes de sacarosa más 20 partes de glicerol como agentes de carga, entonces se seca para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

## Ejemplo 7.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a 85°C para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 min, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. Se trata la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen fármaco de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro con una disolución enfriada de 200 partes de trehalosa más 100 partes de PVP17 como agentes de carga en portador acuoso adicional y entonces se seca mediante congelación y liofilización o mediante secado por pulverización para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

## Ejemplo 8.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 que contiene 200 partes de sacarosa y 100 partes de sorbitol usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a 80°C para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco. Tras 10 pases,

se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, mantenido a 4°C durante 30 min, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a entre 4°C y 15°C. Entonces se seca la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 9.

Se calienta una mezcla de una formulación que comprende 60 partes de una fosfatidilcolina de semilla de soja hidrogenada (es decir, Phospholipon 100H) como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua, fenofibrato, en 1400 partes de portador acuoso (tampón fosfato 10 mM a pH 8) hasta 85°C y se homogeneiza durante 10 pases de volumen para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco, se enfría hasta temperatura ambiente según el método 1 para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco, y entonces se sonica durante 1 minuto usando un sonicador de sonda 550 Sonic Dismembrator de Fisher Scientific (pulsos de 10 s a un nivel de potencia de 5) para formar una dispersión enfriada. El diámetro medio de partícula del material sonicado (dispersión enfriada) sólo es ligeramente más grande que el del material homogeneizado calentado, siendo ambos de entre 2-4 micrómetros. Al microscopio, las partículas del homogeneizado calentado no son cristalinas mientras que las partículas de la dispersión enfriada son cristalinas. Es importante que aunque la agitación induce crecimiento de partículas significativo en el homogeneizado enfriado, la agitación no induce crecimiento de partículas significativo en la dispersión enfriada. La dispersión enfriada así producida es más robusta frente al crecimiento de partículas que el homogeneizado enfriado.

#### Ejemplo 10.

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 60 partes de un fosfolípido como sustancia tensioactiva y 200 partes de un fármaco escasamente soluble en agua en 1440 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta por encima del punto de fusión del fármaco durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un dispositivo Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene por encima del punto de fusión del fármaco para formar un homogeneizado calentado que contiene fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado con hielo-agua, y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a de 4°C a 15°C. Entonces se seca la dispersión enfriada resultante que comprende partículas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua mediante congelación y liofilización para producir partículas pequeñas secas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua.

#### Ejemplo 11

Se colocan dispersiones enfriadas preparadas según los ejemplos 1 a 9 en viales de 10 ml y se congelan individualmente y se liofilizan para proporcionar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 12

Se secan por pulverización individualmente dispersiones enfriadas preparadas según los ejemplos 1 a 9 para proporcionar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 13

Se coloca una dispersión enfriada preparada según el ejemplo 10 usando fenofibrato en viales de 10 ml, se congela y se liofiliza para proporcionar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 14

Se seca por pulverización una dispersión enfriada preparada según el ejemplo 10 usando fenofibrato para proporcionar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

#### Ejemplo 15

Se dispersa de manera homogénea una mezcla de 225 partes de Lipoid E80 como sustancia tensioactiva, 750 partes de fenofibrato, 375 partes de sorbitol y 750 partes de sacarosa en 6000 partes de tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/- 0,2 usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calienta hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco,

5 durante mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneiza de manera recirculante la suspensión calentada durante 10 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un dispositivo Microfluidizer M110Y que se hace funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantiene a de 85°C a 99°C para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco. Tras 10 pases, se enfría el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado mediante agua muy fría a de 5°C a 10°C y se homogeneiza adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 pases o ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hace funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantiene a de 4°C a 13°C. Entonces se seca la dispersión enfriada resultante que comprende partículas pequeñas que contienen fenofibrato de tamaño de menos de 1,0 micrómetros de diámetro mediante congelación hasta aproximadamente -40°C y liofilización a vacío para producir partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.

Ejemplo 16.

15 Se combinan las partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato preparadas en el ejemplo 15 con el 2% de Cabosil, el 5% de sacarosa y el 0,25% de estearato de magnesio. Tras la combinación completa, se comprime la mezcla, opcionalmente con una formación intermedia de masa comprimida de la composición que se muelen, se tamizan opcionalmente hasta obtener un intervalo de tamaño de partícula uniforme y luego vuelven a comprimirse dando lugar a comprimidos para dosificación oral. Los comprimidos se preparan a los siguientes niveles de dosificación de fenofibrato y se dimensionan según volúmenes encontrados.

- 25 50 mg
- 51 mg
- 52 mg
- 53 mg
- 54 mg
- 67 mg
- 100 mg
- 102 mg
- 30 104 mg
- 106 mg
- 134 mg
- 150 mg
- 153 mg
- 35 156 mg
- 159 mg
- 160 mg
- 200 mg
- 213 mg
- 40 250 mg
- 300 mg

Ejemplo 17.

45 Se llenan cápsulas de gelatina con las partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato preparadas en el ejemplo 15 y se sellan para proporcionar cápsulas para dosificación oral. Se llenan las cápsulas a los siguientes niveles de dosificación de fenofibrato y se dimensionan según volúmenes encontrados.

- 50 50 mg
- 51 mg
- 52 mg
- 53 mg
- 54 mg
- 67 mg
- 55 100 mg
- 102 mg
- 104 mg
- 106 mg
- 60 134 mg
- 150 mg
- 153 mg
- 156 mg
- 159 mg
- 160 mg
- 65 200 mg
- 213 mg

250 mg  
300 mg

Ejemplo 18.

5 Biodisponibilidad oral de una formulación de micropartículas estabilizadas con fosfolípidos microfluidizadas de fenofibrato en sujetos humanos.

10 Se administró a voluntarios humanos una forma farmacéutica de cápsula oral de una formulación de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con Phospholipon 100H microfluidizadas (dosis de fenofibrato de 67 mg) preparada con Tween 80 y manitol. El estudio consistió en la administración oral de cápsulas que contenían una formulación de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con Phospholipon 100H microfluidizadas a ocho voluntarios humanos en un diseño cruzado de dosis única, usando una formulación comercializada de fenofibrato micronizado como referencia. La dosis administrada fue de 67 mg. Se recogieron muestras de sangre antes y después de cada administración en diversos puntos de tiempo a lo largo de 120 horas. Se determinó la concentración de fármaco en las muestras de sangre mediante cromatografía de líquidos de alta presión monitorizando para determinar el nivel del metabolito, ácido fenofibrico. En la tabla 5 se presentan los resultados farmacocinéticos. La razón de las medias por mínimos cuadrados (datos transformados con ln) fue de  $1,49 \pm 0,24$ , y demuestran la biodisponibilidad superior del fenofibrato en la formulación de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido microfluidizadas con respecto al producto disponible comercialmente.

Tabla 5. $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ para ácido fenofibrico		
	$C_{m\acute{a}x}$ (ng.ml <sup>-1</sup> )	$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .h)
Formulación de micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípidos microfluidizadas (67 mg)	2528	57236
Producto de fenofibrato micronizado disponible comercialmente (67 mg)	1372	38629
Prueba de la t de Dunnett (datos transformados logarítmicamente)	p<0,05	p<0,05

Ejemplo 19.

25 Eliminación del efecto de los alimentos asociado con las formulaciones comercializadas de fenofibrato usando una formulación de micropartículas estabilizadas con fosfolípido microfluidizadas de fenofibrato en sujetos humanos.

30 Se sometió a prueba la biodisponibilidad oral de una forma farmacéutica de cápsula de una formulación de micropartículas estabilizadas con fosfolípido microfluidizadas de fenofibrato que comprende micropartículas de fenofibrato estabilizadas con Phospholipon 100H preparadas mediante microfluidización, Tween 80 y manitol y se comparó con la formulación micronizada comercializada de fenofibrato en estados de ayunas y con alimentación en un estudio farmacocinético de dosis única. El estudio consistió en la administración oral de cápsulas de las formulaciones de prueba a 8 sujetos humanos en un diseño cruzado de dosis única con cuatro periodos de tratamiento. Se administraron ambas formulaciones de fármaco como cápsulas de 67 mg. Se recogieron muestras de sangre antes y después de cada administración en diversos puntos de tiempo a lo largo de 120 horas. Se determinó la concentración de fármaco en las muestras de sangre mediante cromatografía de líquidos de alta presión monitorizando para determinar el nivel del metabolito, ácido fenofibrico. En la tabla 6 se presenta la biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$ ) en las diferentes condiciones. El efecto de los alimentos se representa por la razón del  $AUC_{0-\infty}$  en las condiciones con alimentación y en ayunas. Los resultados demuestran un efecto de la alimentación significativo (p<0,05) con el producto de fenofibrato micronizado comercializado (+73%), mientras que el efecto de la alimentación con fenofibrato en micropartículas estabilizadas con fosfolípido microfluidizadas fue sólo del 13% (NS), lo que demuestra prácticamente la eliminación de la dependencia de los alimentos para la biodisponibilidad óptima.

Tabla 6. $AUC_{0-\infty}$ para ácido fenofibrico en condiciones de ayunas y con alimentación		
$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .h)	Fenofibrato en micropartículas estabilizadas con fosfolípido microfluidizadas (67 mg)	Producto de fenofibrato micronizado comercializado (67 mg)
Estado de ayunas	57236	38629
Estado con alimentación	64585	66969
$F_{rel}$ (con alimentación/en ayunas)	1,13	1,73
Prueba de la t de Dunnett (datos transformados con ln)	NS	p<0,05

45 Ejemplo 20.

Demostración de la ausencia del efecto de los alimentos con una formulación de micropartículas estabilizadas con fosfolípidos microfluidizadas de fenofibrato (fenofibrato IDD-P™) en sujetos humanos

Se secó una formulación de fenofibrato IDD-PTM preparada mediante un procedimiento de microfluidización de fusión en caliente descrito el presente documento en condiciones de GMP según el método del ejemplo 15 mediante liofilización y se formuló en comprimidos que contenían 160 mg de fenofibrato. En la formulación, el fenofibrato IDD-PTM estaba en forma de micropartículas microfluidizadas estabilizadas mediante el fosfolípido Lipoid E80 y se preparó mediante microfluidización en presencia de sacarosa y sorbitol. Se sometió a prueba la biodisponibilidad oral de la formulación de fenofibrato IDD-PTM preparada en comprimidos en los estados de ayunas y con alimentación en un estudio farmacocinético de dosis única. El estudio consistió en la administración de un único comprimido de fenofibrato IDD-PTM que contenía 160 mg de fenofibrato en 8 sujetos humanos usando un diseño cruzado con secuencias aleatorizadas. Se obtuvo el estado con alimentación con una comida rica en grasas que contenía 1000 Kcal y 50 g de grasa. Se recogieron las muestras de sangre antes y después de cada administración en diversos puntos de tiempo a lo largo de 96 horas. Se determinó concentración de fármaco en las muestras de sangre mediante cromatografía de líquidos de alta presión monitorizando para determinar el nivel del metabolito, ácido fenofibrato. La biodisponibilidad del fármaco a partir de una forma farmacéutica tal como una composición administrada por vía oral del fármaco viene dada por la cantidad acumulada del fármaco frente al tiempo detectada en un paciente, y se calcula como el área bajo la curva de una gráfica de las concentraciones de ácido fenofibrato detectadas en la sangre frente al tiempo. En la tabla 7 se presentan los datos de biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$ ) obtenidos en las condiciones con alimentación y en ayunas. El efecto de los alimentos se representa por la razón del  $AUC_{0-\infty}$  en condiciones con alimentación y en ayunas. La razón del 95% (en ayunas/con alimentación) demuestra la ausencia esencial de efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del fenofibrato IDDP TM. La razón del  $AUC_{0-\infty}$  en condiciones en ayunas/con alimentación es 1,07. Por tanto, la biodisponibilidad de las micropartículas estabilizadas con fosfolípido microfluidizadas de fenofibrato aumenta en menos del 8% entre las condiciones en ayunas y con alimentación en este ejemplo.

Tabla 7. $AUC_{0-\infty}$ para ácido fenofibrato en condiciones de ayunas y con alimentación	
	$AUC_{0-\infty}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .h)
Estado de ayunas	126282
Estado con alimentación	135201
$F_{rel}$ (con alimentación/en ayunas)	0,95
<sup>(1)</sup> Razón de las medias por mínimos cuadrados usando datos transformados con ln	

25 Ejemplo 21.

Se prepararon las siguientes formulaciones según el método del ejemplo 10 conduciendo a una suspensión antes del secado:

- 30 21-1) el 10% de fenofibrato, el 3% de Lipoid E80, el 10% de sacarosa;  
 21-2) el 10% de fenofibrato, el 3% de Lipoid E80, el 10% de sacarosa, el 5% de sorbitol;  
 21-3) el 10% de fenofibrato, el 3% de Lipoid E80, el 10% de sacarosa, el 1% de sorbitol;  
 21-4) el 9% de fenofibrato, el 2,7% de Lipoid E80, el 19% de sacarosa, el 4,5% sorbitol.

35 Se secaron por pulverización las formulaciones en un dispositivo de secado por pulverización disponible comercialmente de una cámara con un diámetro interno de 1,22 metros y una altura cilíndrica de 1,14 metros con un fondo cónico de 60°. Se usó aire calentado eléctricamente como el gas de procedimiento introducido a través de un dispensador de techo. Se aisló inicialmente cada formulación secada por pulverización como un polvo seco que podía manejarse en una atmósfera seca sin apelmazamiento. Se reconstituyó una muestra de polvo secado por pulverización preparado a partir de la formulación 21-2 que tenía un tamaño promedio de partícula ponderado por volumen inicial de 1,7 micrómetros en suspensión antes del secado por pulverización con sonicación leve en fluido gástrico simulado que compuesto por 2 g de NaCl y 7 ml de HCl conc. por litro y se encontró que tenía un tamaño promedio de partícula de 1,9 micrómetros.

45 Ejemplo 22.

Se dispersó de manera homogénea una mezcla de Lipoid E80 y fenofibrato en tampón fosfato acuoso 10 mM pH 8,0 +/-0, usando un mezclador de alta cizalladura ProScientific 400 a de 2.000 a 3.600 rpm a temperatura ambiental durante 30 minutos, y entonces se calentó hasta 95°C, 15°C por encima del punto de fusión del fármaco, durante 50 mezclado de alta cizalladura continuo a de 2.500 a 4.000 rpm. Entonces se homogeneizó de manera discontinua la suspensión calentada en de 3 a 10 ciclos de volumen discontinuo usando un dispositivo Microfluidizer M110Y que se hizo funcionar a de 3.400 a 3.600 psig mientras se mantenía a de 85°C a 99°C para formar un homogeneizado calentado que contenía el fármaco. Se enfrió el homogeneizado calentado haciéndolo pasar a través de un intercambiador de calor enfriado mediante agua helada a de 5°C a 10°C y se homogeneizó adicionalmente el homogeneizado enfriado estable de manera transitoria durante de 10 a 20 ciclos de volumen discontinuo usando un homogeneizador Microfluidics M110 EH que se hizo funcionar a 18.000 psig (máximo) mientras se mantenía por debajo de 13°C. Se trató entonces la dispersión enfriada resultante que comprendía partículas pequeñas que contenían fenofibrato estabilizado con fosfolípido con agentes de carga y excipientes, se mezcló a temperatura ambiental y entonces se secó mediante secado por pulverización. Se prepararon las siguientes composiciones (en

5 % en peso) mediante este método como polvos que tenían un diámetro ponderado por volumen tras la reconstitución con sonicación leve de 1 a 2 micrómetros, siendo el modo más pequeño (ponderado por volumen) no sonificado como 1,5 micrómetros. Los polvos producidos fluían fácilmente, podían transferirse fácilmente mediante vertido y no mostraban adhesividad. Se encontró que el contenido en agua en estos polvos era de menos del 2,5%, y en algunos casos tal como 22-e, de aproximadamente el 1%.

Suspensión n.º	Fenofibrato	Lipoid E80	Sacarosa	Manitol	Ac-Di-Sol	Cab-O-Sil (sílice coloidal)
22-a	10,0	0,5	17,5			0,5
22-b	10,0	0,5	17,5		1,8	0,5
22-c	10,0	0,5	17,5			0,5
22-3	10,0	0,5	7		3	0,5
22-e	10,0	0,5		7	3	0,5
22-f	10,0	0,5	17,5		1,8	0,5

10 Se combinaron polvos secados por pulverización (100 partes) con los excipientes Avicel-PH102 (18,5 partes), Ac-Di-Sol (3,95 partes), Cab-O-Sil (0,62 partes) y estearato de magnesio (0,25 partes), se procesaron dando lugar a granúlos o masas de 1 mm mediante compresión preliminar de la combinación, seguido por trituración y tamizado (tamiz del n.º 14, norma de la USP), se combinaron con estearato de magnesio adicional y luego se comprimieron dando lugar a formas farmacéuticas en comprimidos. La dureza de los comprimidos producidos en diferentes lotes osciló entre 2 y 9 KPa, o bien en una máquina de preparación de comprimidos automática o bien mediante compresión manual usando una prensa de comprimidos CMS-15 (Cadmach Machinery). Los tiempos de disgregación de estos comprimidos estaban en el intervalo de 3 a 10 minutos.

#### Ejemplo 23.

20 Se realizó un estudio clínico cruzado de dos secuencias, dos periodos, dos tratamientos para evaluar la biodisponibilidad relativa del ácido fenofibrico en sangre en 24 voluntarios sanos tras la administración oral de dosis única de una formulación en comprimido de esta invención que comprendía micropartículas de fenofibrato estabilizadas con fosfolípido. La forma farmacéutica en comprimido de fenofibrato consistió en 160 mg de fenofibrato y se derivó de un polvo liofilizado seco de esta invención que contenía entre el 0,1% y el 3% de humedad y que se obtuvo a partir de una suspensión de micropartículas que consistían en el 10% de fenofibrato, el 3% de Lipoid E80, el 10% de sacarosa y el 5% de sorbitol, y que se combinó adicionalmente con sacarosa al 5% en peso del polvo más  
25 estearato de magnesio al 0,2% más sílice coloidal al 0,2%. Se comparó la biodisponibilidad del ácido fenofibrico de la formulación de esta invención en relación con la del fenofibrato micronizado disponible comercialmente (Tricor<sup>®</sup>) en una cápsula de 200 mg. Se tomó por vía oral cada forma farmacéutica en el plazo de 5 minutos tras una comida de prueba baja en grasas. Se dividió el estudio en 2 periodos de estudio, el periodo de estudio 1 y el periodo de estudio 2. En cada periodo, se administró a los sujetos una dosis única de fenofibrato. Hubo un periodo de lavado de 10 días entre las 2 administraciones. Se recogieron muestras de plasma antes de cada administración y durante las 96 horas siguientes a cada administración. Se realizó el ensayo de ácido fenofibrico con un método analítico validado (HPLC-UV) en las muestras de plasma. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos relevantes para evaluar la biodisponibilidad del ácido fenofibrico tras la administración de cada formulación, y se comparó la  
30 formulación de prueba con la formulación de referencia. Los siguientes resultados demuestran la bioequivalencia entre la formulación de esta invención y el fenofibrato micronizado disponible comercialmente (Tricor<sup>®</sup>) en condiciones de alimentación baja en grasas.

Parámetros (N=24)	Formulación de fenofibrato de 160 mg de esta invención administrada con una comida baja en grasas			Tricor <sup>®</sup> 200 mg administrado con una comida baja en grasas		
	Media	+/- DE	CV (%)	Media	+/- DE	CV (%)
AUC <sub>0-t</sub> = área bajo la curva experimental calculada según la regla trapezoidal lineal (ng.h/ml)	137587,71	48203,28	35,03	149272,07	58621,21	39,27
AUC <sub>0-∞</sub> = área bajo la curva extrapolada al infinito (ng.h/ml)	140067,57	49380,22	35,25	152599,13	60529,39	39,67
C <sub>máx</sub> = concentración plasmática máxima (ng/ml)	11204,05	2507,73	22,38	10401,84	3039,54	29,22
% extrapolado	1,76	1,13	63,91	2,12	1,22	57,83
t <sub>máx</sub> = tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (horas, h)	3,21	1,10	34,36	4,75	0,90	18,88
k <sub>el</sub> = constante de velocidad de eliminación (h <sup>-1</sup> )	0,0507	0,0220	43,51	0,0449	0,0177	39,37

ES 2 469 642 T3

$t_{1/2el}$ = semivida de eliminación (h)	15,72	5,47	34,76	17,77	6,51	36,63
$F_{rel}$ = biodisponibilidad relativa (%)	94,05	12,36	13,14	100,00	0,00	–
	AUC <sub>0-t</sub>		AUC <sub>0-∞</sub>		C <sub>máx</sub>	
Razón de las medias LS calculadas usando medias por mínimos cuadrados (datos transformados con ln)	94,09%		93,69%		110,73%	
Razón de las medias aritméticas calculadas usando medias aritméticas (datos no transformados)	92,17%		91,79%		107,71%	
Intervalo de confianza geométrico del 90% usando datos transformados con ln	del 89,15% al 99,31%		del 89,09% al 98,53%		del 101,84% al 120,39%	
CV dentro de un sujeto	10,27%		9,58%		15,98%	

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la preparación de partículas pequeñas que contienen un fármaco escasamente soluble en agua, fármaco escasamente soluble en agua que se funde sin descomposición a una temperatura en el intervalo de desde 37°C hasta, pero no incluyendo, 100°C, que comprende:
  - (a) mezclar a alta cizalladura una mezcla de un fármaco escasamente soluble en agua y una o más de una sustancia tensioactiva fosfolipídica en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fármaco escasamente soluble en agua para formar una suspensión calentada que contiene el fármaco en la que el fármaco está fundido;
  - (b) homogeneizar dicha suspensión calentada en un primer intervalo de presión y dentro de dicho primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado que contiene el fármaco en el que el fármaco está fundido;
  - (c) enfriar dicho homogeneizado calentado hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fármaco escasamente soluble en agua para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene el fármaco;
  - (d) aplicar un procedimiento energético de estabilización de partículas a dicho homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco y en un segundo intervalo de presión para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas estabilizadas que contienen el fármaco; y
  - (e) secar dicha dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contienen el fármaco escasamente soluble en agua.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer intervalo de temperatura es desde el punto de fusión del fármaco hasta 20°C por encima del punto de fusión del fármaco.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el segundo intervalo de temperatura es desde 4°C hasta 20°C y en el que el fármaco escasamente soluble en agua no está fundido.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco tiene un punto de fusión entre 50°C y, pero no incluyendo, 100°C.
5. Procedimiento para la preparación de partículas pequeñas que contienen un fármaco que comprende fenofibrato que comprende:
  - (a) mezclar a alta cizalladura una mezcla de fenofibrato y una sustancia fosfolipídica en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperatura a o por encima del punto de fusión del fenofibrato para formar una suspensión calentada en la que el fenofibrato está fundido;
  - (b) homogeneizar dicha suspensión calentada en un primer intervalo de presión y dentro de dicho primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado calentado que contiene fenofibrato;
  - (c) enfriar dicho homogeneizado calentado hasta un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fenofibrato para formar un homogeneizado enfriado estable de manera transitoria que contiene fenofibrato;
  - (d) aplicar un procedimiento energético de estabilización de partículas a dicho homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fenofibrato y en un segundo intervalo de presión para formar una dispersión enfriada de partículas pequeñas que contienen fenofibrato, y
  - (e) secar dicha dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contienen fenofibrato.
6. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que al menos uno de la mezcla, suspensión calentada, homogeneizado calentado, homogeneizado enfriado y dispersión enfriada comprende además un agente de carga.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente de carga se selecciona del grupo que consiste en un monosacárido, un disacárido, un trisacárido, sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, trehalosa, glicerol, dextrosa, fructosa, un azúcar, una pentosa, una hexosa, xilitol y mezclas de los mismos.

- 5
8. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que el fosfolípido se selecciona del grupo que consiste en dimiristoilfosfatidilglicerol, una lecitina de soja completamente hidrogenada que tiene un contenido mínimo en fosfatidilcolina del 95% y mezclas de los mismos.
- 10
9. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que el portador acuoso se selecciona del grupo que consiste en agua, agua estéril, agua para inyección y agua tamponada con fosfato que tiene un pH de desde 4 hasta 10.
- 15
10. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que el primer intervalo de presión es desde 2.000 hasta 30.000 psi.
11. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que el segundo intervalo de presión es de 18.000 a 5.000 psi.
- 20
12. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que las partículas pequeñas que contienen el fármaco tienen un tamaño promedio en el intervalo de desde 0,1 hasta 2 micrómetros.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que las partículas pequeñas que contienen el fármaco tienen un tamaño promedio en el intervalo de desde 0,3 hasta 2 micrómetros.
- 25
14. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el primer intervalo de temperatura es a o por encima del punto de fusión del fenofibrato.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el primer intervalo de temperatura es desde el punto de fusión del fenofibrato hasta 20°C por encima del punto de fusión del fenofibrato.
- 30
16. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el segundo intervalo de temperatura es por debajo del punto de fusión del fenofibrato.
17. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el segundo intervalo de temperatura es desde 4°C hasta 40°C y el fenofibrato no está fundido.
- 35
18. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que la dispersión enfriada se seca mediante secado por pulverización o mediante liofilización.