

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 076**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2007 E 07254580 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 1925294**

54 Título: **Métodos y formulaciones para aumentar la absorción y reducir la variabilidad de absorción de fármacos, vitaminas y nutrientes administrados por vía oral**

30 Prioridad:

27.11.2006 US 563356

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2015

73 Titular/es:

**ZOMANEX, LLC (100.0%)
16052 CLARKSON WOODS DRIVE
CHESTERFIELD, MO 63017, US**

72 Inventor/es:

SPILBURG, CURTIS A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 535 076 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

Métodos y formulaciones para aumentar la absorción y reducir la variabilidad de absorción de fármacos, vitaminas y nutrientes administrados por vía oral

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un método general para aumentar la biodisponibilidad de compuestos activos de fármacos hidrófobos, usando ingredientes de formulación de origen natural que están presentes en la dieta. Específicamente, esta invención es especialmente útil como método de formulación general para la administración de fármacos en forma líquida o seca que hasta la fecha han producido respuestas farmacológicas variables, que son indicativas de mala biodisponibilidad.

10

Antecedentes de la invención

15

La administración oral de fármacos, el método de administración preferido para la mayoría de la gente, sigue siendo materia de intensa investigación farmacéutica y bioquímica, dado que el mecanismo o mecanismos de absorción de fármacos en el intestino delgado es en gran medida desconocido. En general se cree que dos procesos controlan la cantidad de fármaco que es absorbido. En primer lugar, una elevada concentración del principio activo en la superficie de la membrana intestinal aumentará la absorción celular (Ley de Fick) y, dado que las células funcionan en un entorno acuoso, aumentar la solubilidad en agua de un fármaco incrementa su concentración en el lugar de absorción. Sin embargo, incluso aunque puede esperarse que una mayor solubilidad en agua aumente la biodisponibilidad de fármacos, frecuentemente éste no es el caso debido a un segundo proceso de competencia que afecta al proceso de absorción global. Por lo tanto, la membrana celular absorbente está compuesta principalmente por lípidos que impiden el paso de compuestos solubles en agua hidrófilos, pero que son altamente permeables a sustancias solubles en lípidos. Por lo tanto, el diseño de fármacos biodisponibles debe equilibrar dos fuerzas opuestas. Por un lado, un fármaco que es muy hidrófilo puede tener una elevada concentración en la superficie celular pero puede ser impermeable para la membrana lipídica. Por otro lado, un fármaco hidrófobo que puede "disolverse" fácilmente en los lípidos de la membrana puede ser virtualmente insoluble en agua, produciendo una concentración muy baja del principio activo en la superficie celular.

20

25

30

La membrana plasmática intestinal reviste la luz del intestino superior y es la primera superficie absorbente que será penetrada por la mayoría de los nutrientes, alimentos y fármacos. Como parte del proceso digestivo, el lado apical de la célula está expuesta a un medio complejo que consta de enzimas pancreáticas, bilis y alimento parcialmente digerido procedente del estómago. La absorción de fármacos no se produce en aislamiento. Dado que la mayoría de los fármacos son lipófilos, su absorción tiene lugar junto con o en competencia con la de otras moléculas lipófilas, tales como colesterol, vitaminas solubles en grasas, aceites y ácidos grasos. El intestino delgado está densamente cubierto por vellosidades y microvellosidades, que aumentan enormemente el área disponible para absorción (250 m²), favoreciendo la captación de incluso sustancias poco solubles. Además, la superficie celular también está cubierta de heparina, un polisacárido cargado negativamente que se une fuertemente a enzimas lipolíticas, tales como colesterol esterasa y triglicérido lipasa, proporcionando un lugar de actividad hidrolítica virtualmente contiguo a la superficie absorbente (Bosner MS, et al., *Proc Natl Acad Sci* **85**: 7438-7442, 1989). Esta interacción de unión fuerte garantiza un alto nivel de actividad lipolítica incluso cuando el páncreas no está secretando enzimas.

35

40

La combinación de enzimas lipolíticas, componentes de la bilis y una gran superficie de absorción intestinal proporciona un entorno en el que virtualmente todo el alimento es absorbido (Armand M et al., *Am J Physiol* **271**: G172-G183, 1996). Aunque los procesos mencionados anteriormente son extremadamente eficientes, eso mismo no es cierto para ciertos lípidos químicamente complejos, tales como colesterol, esteroides vegetales, vitaminas solubles en grasas, nutrientes de la dieta de origen natural y fármacos. Por ejemplo, a diferencia de otras grasas, el colesterol de la dieta o la bilis no es absorbido completamente, y la absorción de colesterol humano tiene un valor medio del 55%, con considerable variación de un individuo a otro (Bosner MS et al., *J Lipid Res* **40**: 302-308, 1999). Durante los últimos veinte años, se ha realizado un gran avance en definir y comprender los procesos bioquímicos que se usan para la absorción de esta clase de compuesto. Incluso aunque compuestos como el colesterol no son considerados "fármacos", las rutas usadas para su absorción pueden ser comunes a otras sustancias y pueden proporcionar un entendimiento sobre mejores maneras para la administración de fármacos.

45

50

55

Una característica central de esta nueva comprensión de la absorción de lípidos es la identificación, aislamiento e interacción dinámica de proteínas intestinales individuales en el proceso de absorción global. Por ejemplo, recientemente se demostró que la proteína 1 similar a Niemann-Pick C1 (NPC1L1) y las proteínas de clase B de receptor secuestrador son responsables de la captación de colesterol por el intestino delgado y un fármaco que inhibe la absorción de colesterol, ezetimiba, se une a y bloquea la acción de ambas de estas proteínas (Davis HR et al., *Biol Chem* **279**: 33586-33592, 2004). Además de las proteínas implicadas en la absorción de esteroles, hay otras que promueven su excreción. Por lo tanto, los transportadores de casete de unión a ATP, ABCG5 y ABCG8, presentes en la membrana apical del enterocito excretan de forma activa esteroides de vuelta a la luz intestinal (van Meer G et al., *FEBS Letters* **580**: 1171-1177, 2006). La absorción neta de esteroles se determina a continuación, al menos en parte, mediante la interacción de un transportador de flujo de entrada (NPC1L1) y un transportador de

60

65

flujo de salida (ABCG5 o ABCG8). Este tipo de motivo también se produce con muchos fármacos a través de la acción de los transportadores de flujo de salida, la proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 1 y 2 (MDR1 y MDR2), ubicadas a alta concentración en la punta de las vellosidades de la superficie apical de la membrana de borde ciliado, donde pueden servir como una barrera para la absorción intestinal de numerosos sustratos de fármacos (Pang KS, *Drug Metab Disp* 31: 1507-1519, 2005).

Además de transportadores y exportadores, la célula del intestino delgado también contiene una serie de proteínas de unión, tales como proteína de unión a retinol, proteína de unión a ácidos grasos y proteína portadora de esterol, que se usan para trasladar lípidos complejos por todo el citosol celular y de este modo aumentar el proceso de captación (Tso P et al., *Biochem Soc Trans* 32: 75-78, 2004). Una de éstas, la proteína de unión a ácidos grasos, posee un gran punto de unión y se ha demostrado recientemente que una serie de fármacos que incluyen ibuprofeno, bezafibrato y nizatepam pueden alojarse en este punto de unión (Velkov T et al., *J Biol Chem* 280: 17769-17776, 2005). Dado que el fármaco compite con ácidos grasos por este punto, esto puede explicar por qué algunos fármacos se absorben mal después del consumo de una comida grasa. La existencia de y la supuesta función de estas proteínas muestran que lípidos estructuralmente complejos raramente aparecen “libres” en solución, sino que son trasladados de un lugar a otro como un componente de una estructura más grande tal como un transportador proteico o proteína de unión dentro de la célula o, transporte lejano fuera de la célula, en una “partícula” que contiene fosfolípidos, éster de colesterol, triglicérido y apoproteínas, tales como quilomicrones o lipoproteínas de baja densidad (Fielding PE et al., en *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. eds. DE Vance y J Vance. Elsevier, 1991, págs. 427-458).

Dado el hecho de que el proceso de absorción de fármacos depende de una constelación de factores fisiológicos, no es sorprendente que niños (especialmente neonatos y lactantes) no muestren la misma farmacocinética y farmacodinámica que la que se encuentra en adultos (Niderhauser, VP, *Nurse Pract* 22: 6-28, 1997). Por lo tanto, en neonatos y lactantes, el páncreas no está completamente desarrollado así que el nivel de actividad lipolítica en el duodeno es menor que el encontrado en adultos. Por ejemplo, a una edad de un mes, el páncreas de recién nacidos no produce cantidades medibles de lipasa o amilasa, aunque una considerable actividad de tripsina es detectada a todas las edades (Lebenthal, B et al., *Pediatrics* 66: 556-560, 1980). Además, la concentración de ácido biliar en jugo duodenal del lactante es mucho menor que la encontrada en adultos y puede ser menor que la cantidad requerida para una buena emulsificación de sustratos grasos y fármacos lipídicos (Murphy, GM et al., *Gut* 15: 151-163, 1974). La ausencia de una gama completa de enzimas lipolíticas y la concentración de sal biliar inferior a la óptima pueden proporcionar una explicación para la baja absorción durante el primer año de vida y también pueden apoyar el uso de diferentes sistemas y formulaciones de administración de fármacos para este grupo especial en comparación con las usadas para adultos (Norman A. et al., *Acta Paediat Scand* 61: 571-76, 1972).

Independientemente de la edad cronológica, el cuerpo tiene estructuras químicas para mover lípidos complejos de un lugar a otro, y este tipo de motivo también se usa para ayudar al movimiento de los mismos compuestos desde la luz intestinal a la célula intestinal para posterior absorción. Esta posibilidad ha sido reconocida por la industria farmacéutica durante cierto tiempo, y se han diseñado diversos sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes que empaquetan el fármaco en diversos lípidos y tensioactivos que proporcionan una matriz dispersable cuando la combinación es ingerida (Devani, M et al., *J Pharm Pharmacol* 56, 307-316, 2004). Como alternativa, se ha sugerido que formulaciones que siguen el modelo de la composición de lípidos de las fases de la digestión pueden proporcionar un entendimiento sobre mejores maneras de solubilizar fármacos insolubles en agua (Porter CJH, et al., *J Pharm Sci* 93: 1110-1121, 2004). Aunque estos estudios han demostrado la importancia del proceso de digestión como guía o plantilla para la absorción de fármacos, el enfoque es empírico requiriendo exhaustivos estudios para cada fármaco. Además, su enfoque está centrado más en la fisicoquímica de solubilización que en la bioquímica de absorción, de modo que proporcionan poco entendimiento adicional sobre los acontecimientos moleculares que son parte integrante y obligatoria del proceso de absorción.

Otra estrategia de administración ha sido el uso de liposomas como vehículo de encapsulación para diversos fármacos para diferentes vías de administración, incluyendo oral, parenteral y transdérmica (Cove, G y Paltauf, F., eds., *Phospholipids: Characterization, Metabolism*). Este método requiere anfífilos, compuestos que tienen un grupo terminal hidrófilo o polar y un grupo terminal hidrófobo o no polar, tales como fosfolípido, colesterol, glucolípido o una serie de emulsionantes o tensioactivos de calidad alimentaria. Cuando se añaden anfífilos al agua, forman estructuras de bicapa lipídica (liposomas) que contienen un núcleo acuoso rodeado por una membrana hidrófoba. Esta nueva estructura puede administrar fármacos insolubles en agua que están “disueltos” en su membrana hidrófoba o, como alternativa, fármacos solubles en agua pueden estar encapsulados dentro de su núcleo acuoso. Esta estrategia ha sido empleada en una serie de campos. Por ejemplo, se han usado liposomas como portadores de fármacos dado que son captados rápidamente por la célula y, además, mediante la adición de moléculas específicas a la superficie liposomal pueden dirigirse a ciertos tipos celulares u órganos, un enfoque que se usa típicamente para fármacos que están encapsulados en el núcleo acuoso. Para aplicaciones cosméticas, fosfolípidos y sustancias lipídicas se disuelven en disolvente orgánico y, con la eliminación del disolvente, el sólido resultante puede hidratarse parcialmente con agua o aceite para formar una crema cosmética o una pomada que contiene fármaco. Finalmente, se ha descubierto que los liposomas estabilizan ciertos ingredientes alimentarios, tales como aceites de pescado que contienen ácido graso omega-3 para reducir la oxidación y la ranciedad (Haynes et al, Patente de Estados Unidos 5.139.803).

Incluso aunque los liposomas proporcionan un método elegante para la administración de fármacos, su uso ha estado limitado por engorrosos métodos de preparación, inherente inestabilidad de preparaciones acuosas y baja capacidad de carga de fármacos para preparaciones orales sólidas. La utilidad de una preparación seca para aumentar la estabilidad y la vida en almacenamiento de los componentes del liposoma se ha reconocido durante mucho tiempo, y se han diseñado numerosos métodos para mantener la estabilidad de preparaciones liposomales en condiciones de secado. [Schneider (Patente de Estados Unidos 4.229.360), Rahman et al., (4.963.362). Vanlerberghe et al., (Patente de Estados Unidos 4.247.411), Payne et al., (Patentes de Estados Unidos 4.744.989 y 4.830.858)]. El objetivo de todos estos métodos es producir un sólido que pueda ser rehidratado en un momento posterior para formar liposomas que puedan administrar una sustancia biológicamente activa a un tejido u órgano diana. Sorprendentemente, solamente ha habido dos informes de que el uso de las propias preparaciones de liposomas secas, sin hidratación intermedia, como sistema de administración. Ostlund, Patente de Estados Unidos 5.932.562, enseña la preparación de mezclas sólidas de esteroides vegetales para la reducción de la absorción de colesterol. Los esteroides vegetales o estanoles vegetales se mezclan previamente con lecitina u otros anfífilos en disolvente orgánico, el disolvente se elimina y el sólido se añade de vuelta a agua y se homogeneiza. La solución emulsionada se seca y se dispersa en alimentos o se comprime en comprimidos o cápsulas. En este caso, el principio activo es uno de los componentes estructurales del propio liposoma (esterol vegetal) y no se añadió ninguna sustancia biológicamente activa adicional. Manzo et al., (Patente de Estados Unidos 6.083.529) enseñan la preparación de un polvo seco estable secando por pulverización una mezcla emulsionada de lecitina, almidón y un agente antiinflamatorio. Cuando se aplica a la piel, la fracción farmacéuticamente activa se libera del polvo solamente en presencia de humedad. Ni Ostlund ni Manzo sugieren o enseñan el uso de esteroles, y lecitina y un principio activo de fármaco, todos combinados con un disolvente no polar y a continuación procesados para proporcionar un liposoma que porta un fármaco seco de tasas de administración aumentadas.

Se han usado sustancias diferentes de lecitina como agentes dispersantes. Siguiendo las mismas etapas (disolución en disolvente orgánico, eliminación del disolvente, homogeneización en agua y secado por pulverización) que las descritas en la Patente de Estados Unidos 5.932.562, Ostlund enseña que puede usarse el tensioactivo esteroil lactilato sódico en lugar de lecitina (Patente de Estados Unidos 6.063.716). Burrano et al., (Patentes de Estados Unidos 6.054.144 y 6.110.502) describen un método de dispersar esteroides y estanoles de soja o sus ésteres de ácido orgánico en presencia de un tensioactivo monofuncional y un tensioactivo polifuncional sin homogeneización. El tamaño de partícula de los compuestos derivados de plantas sólidos se reduce en primer lugar mediante molienda y a continuación se mezclan con los tensioactivos en agua. Esta mezcla se seca a continuación por pulverización para producir un sólido que puede dispersarse fácilmente en agua. Análogamente, Bruce et al., (Patente de Estados Unidos 6.242.001) describen la preparación de fundidos que contienen esteroides/estanoles vegetales y un hidrocarburo adecuado. Al enfriarse, estos sólidos pueden molerse y añadirse a agua para producir esteroides dispersables. De forma importante, ninguno de estos métodos prevé el tipo de método de administración descrito en el presente documento como un medio para administrar compuestos biológicamente activos hidrófobos.

Ninguna de la técnica anterior sugiere o enseña métodos para aumentar la captación de una combinación de fármaco/esterol/anfífilo a una capacidad de carga de fármaco que conduciría a un sistema de administración de fármacos comercialmente viable. Se ha demostrado que la estabilidad y el uso definitivo de preparaciones liposomales dependen de la proporción de lecitina con respecto a la combinación de fármaco y esteroles. Por lo tanto, para formar cremas y preparaciones liposomales parenterales, el trabajo anterior se centró en la preparación de dispersiones que contienen pequeñas partículas liposomales (menos de 1 μm) manteniendo una elevada proporción de lecitina con respecto a los otros componentes. Este prejuicio se demostró mediante el requisito de que la suma del fármaco y el esteroles presentes no deben superar aproximadamente el 25% y de forma preferente aproximadamente el 20% de la fase lipídica total presente. Por lo tanto, la técnica anterior enseña una proporción de lecitina con respecto a la suma de los componentes de esteroles y fármaco de al menos 4,0, y preferentemente 5,0 [Perrier et al., Patente de Estados Unidos 5.202.126 (c2, línea 45), Meybeck & Dumas, Patente de Estados Unidos 5.290.562 (c3, línea 29)]. Además, el propósito de este requisito era mantener la "calidad" liposomal, que se consiguió con un pequeño tamaño de partícula para aumentar la estabilidad de la dispersión para los usos pretendidos contenidos en su interior [Perrier et al., Patente de Estados Unidos 5.202.126 (c4, línea 61)]. El alejamiento de esta proporción preferida producía un sedimento que "perjudica a la estabilidad de los liposomas" [Perrier et al., Patente de Estados Unidos 5.202.126, (c5, línea 10)].

En contraste, para la preparación de formas de dosificación orales, se demostró que una preparación superior contenía una proporción de la combinación esteroles y fármaco con respecto a anfífilo de 0,2 a 3,0. (Spilburg, solicitud de patente, S.N. 11/291.126, 30 de noviembre de 2005). Esta combinación produce un sistema de administración con las siguientes útiles y nuevas ventajas: una solución dispersada que puede secarse y rehidratarse para producir una dispersión de partículas que es similar a la de la dispersión a partir de la que se obtuvo; alta capacidad de carga de fármaco minimizando la cantidad de anfífilo en la mezcla; una emulsión que es estable para métodos de secado convencionales sin la adición de grandes cantidades de estabilizantes. El sólido seco fabricado de este modo puede compactarse fácilmente en un comprimido y una cápsula para hacer al fármaco hidrófobo biodisponible en ingestión y fácilmente administrable en un formato farmacéutico. Además, aunque el trabajo anterior descrito anteriormente se centró en la administración de fármacos cristalinos sólidos, este trabajo amplía la utilidad de este método a demostrar que la misma elevada carga de fármaco puede conseguirse con aceites.

Dado que generalmente se cree que la eliminación de agua de los liposomas puede producir una preparación que ha perdido su actividad biológica, se ha trabajado mucho en el ajuste de condiciones para optimizar la integridad del liposoma en deshidratación. Por otro lado, se ha trabajado poco en métodos para aumentar la estabilidad de dichas preparaciones cuando se usan en formas de dosificación orales. Esta ausencia de técnica se debe principalmente al hecho de que la mayoría del trabajo en esta área se centró en la formación de geles y cremas a partir del material liposomal seco, un proceso que no utiliza condiciones fisicoquímicas extremas. Por otro lado, el paso y la disolución de un comprimido o cápsula que contiene una preparación liposomal seca a través de las condiciones altamente ácidas que se encuentran en el estómago, sitúa una mucho mayor tensión en mantener la integridad de este sistema de administración antes de que alcance su sitio de acción en el intestino delgado. Por lo tanto, tal como se muestra en este trabajo con administración de fármaco oral, pueden requerirse aditivos adicionales tales como tampones o antiácidos para obtener el beneficio de absorción completo de la preparación liposomal.

Un objeto de la invención es mejorar las siguientes propiedades de un fármaco hidrófobo (oleoso o cristalino) combinándolo con esteroides y una combinación de anfífilos, tensioactivos o emulsionantes: (1) incrementar la cantidad de absorción (área bajo la curva), (2) mejorar la variabilidad de absorción y (3) proporcionar una formulación en polvo para diversos formatos de administración - comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, aditivos alimentarios y líquidos.

Sumario de la invención

Se proporciona un método general para aumentar la biodisponibilidad de compuestos y fármacos hidrófobos poco solubles en agua que son cristalinos o aceites. Éste emplea las siguientes etapas:

- (a) Un anfífilo o una mezcla de anfífilos, tal como lecitina y uno de sus derivados, un esteroide (preferentemente un esteroide de origen vegetal y de la forma más preferente un esteroide de origen vegetal reducido) y el fármaco se mezclan en un disolvente no polar (preferentemente acetato de etilo o heptano) a su punto de ebullición.
- (b) Un sólido se recoge después de que el disolvente es retirado a temperatura elevada para mantener la solubilidad de todos los componentes.
- (c) El sólido se rompe en pequeños pedazos y se dispersa con agitación vigorosa en agua a una temperatura que es menor que la temperatura de descomposición de uno de los componentes o el punto de ebullición del agua, la que sea más baja.
- (d) La solución lechosa se hace pasar a través de un homogeneizador Gaulin para lácteos (o equivalente adecuado) que funciona a máxima presión; y seguidamente
- (e) se añade un adyuvante de secado adecuado (almidón, dióxido de silicio o equivalente adecuado), y a continuación la solución lechosa se seca por pulverización o se liofiliza para producir un sólido que puede incorporarse en comprimidos o cápsulas, siempre que se añadan los excipientes apropiados.

En otro método, el anfífilo, los esteroides vegetales y el fármaco activo se mezclan en presencia de un disolvente orgánico tal como hexano o acetato de etilo, el disolvente se elimina y el sólido se comprime y se extruye para la formación de comprimidos y cápsulas.

El método de formulación descrito en el presente documento contiene un mínimo de tres componentes, un emulsionante (8), un esteroide y un compuesto activo o medicamento hidrófobo. La forma de dosificación final también puede contener diversos excipientes para ayudar al procesamiento y para mantener la estabilidad liposomal cuando se administra como una forma de dosificación oral.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra, en formato de gráfico, datos de absorción de progesterona para perros del ejemplo 1.

La figura 2 muestra, en forma de gráfico, datos del ejemplo 2.

La figura 3 muestra, en forma de gráfico, datos del ejemplo 3.

La figura 4 muestra, en forma de gráfico, datos del ejemplo 4.

Descripción detallada de una realización preferida

Se han descrito numerosos emulsionantes anfífilos pero, dado que esta invención contempla aplicación farmacéutica, solamente aquellos compuestos que han sido aprobados para uso humano son aceptables. Un emulsionante preferido es lecitina derivada de yema de huevo, semillas de soja o cualquiera de sus derivados químicamente modificados, tales como lisolecitina. La lecitina no solamente es un excelente emulsionante y tensioactivo, también presenta muchos beneficios para la salud que son beneficiosos cuando se usa como el agente de formulación farmacéutica contemplado descrito en el presente documento [Cevc, G. y Paltauf, F., eds., *Phospholipids: Characterization, Metabolism, and Novel Biological Applications*, págs. 208-227 AOCS Pres,

Champaign, IL, 1995]. Aunque muchas calidades y formas están disponibles, la lecitina desaceitada produce los resultados más coherentes. Son ejemplos disponibles en el mercado típicos Ultralec P, Ultralec F y Ultralec G (Archer Daniels Midland, Decatur, IL) o Precept 8160, una lecitina en polvo, modificada con enzimas (Solae, Fon Wayne, IN).

Otros emulsionantes pueden usarse con éxito incluyendo, aunque sin limitarse a, mono y diglicéridos, ésteres de ácido diacetiltartárico de mono y diglicéridos, fosfato de monoglicérido, monoglicéridos acetilados, mono y diglicéridos etoxilados, monoglicéridos lactilados, ésteres de propilenglicol, ésteres de poliglicerol, polisorbatos, ésteres de sorbitán, estearoilacrilato sódico y cálcico, monoglicéridos succinilados, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, alcoholes grasos, sales sódicas de ácidos grasos. En ciertos casos, también pueden usarse combinaciones de estos emulsionantes.

Diversos esteroides y sus derivados de éster pueden añadirse al emulsionante o emulsionantes para aumentar la dispersabilidad acuosa en el intestino en presencia de sales biliares y fosfolípidos biliares. Aunque el colesterol se ha usado frecuentemente para este fin, su absorción puede causar niveles de colesterol LDL elevados, lo que le convierte en una mala elección para las aplicaciones farmacéuticas contempladas en el presente documento. Los esteroides de origen vegetal, especialmente los derivados de soja y resina líquida (*tall oil*), son la elección preferida dado que han mostrado rebajar el colesterol LDL y se considera que son seguros (Jones PJH et al., *Can J. Physiol Pharmacol* 75: 227-235, 1996). Específicamente, esta invención contempla el uso de mezclas que incluyen, aunque sin limitarse a sitosterol, campesterol, estigmasterol y brasicasterol y sus ésteres de ácido graso correspondientes preparados tal como se ha descrito en otra parte (Wester I., et al., "Stanol Composition and the use thereof", WO 98/06405). Las formas reducidas de los esteroides mencionados anteriormente y sus ésteres correspondientes son las más preferidas, dado que también rebajan el colesterol LDL humano y su absorción es de cinco a diez veces menor que la de sus contrapartidas no reducidas (Ostlund RE et al., *Am. J. of Physiol*, 282: E 911-E916, 2002; Spilburg C et al., *J Am Diet Assoc* 103: 577-581, 2003).

Fármacos y potenciales fármacos hidrófobos pueden seleccionarse entre cualquier clase terapéutica incluyendo aunque sin limitarse a anestésicos, agentes antiasma, antibióticos, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, antifúngicos, antigota, antineoplásicos, agentes antiobesidad, antiprotozoarios, antipiréticos, antivirales, antipsicóticos, agentes reguladores de calcio, agentes cardiovasculares, corticoides, diuréticos, agentes dopaminérgicos, agentes gastrointestinales, hormonas (peptídicas y no peptídicas), inmunosupresores, agentes reguladores de lípidos, fitoestrógenos, prostaglandinas, relajantes y estimulantes, vitaminas/nutricionales y xantinas. Pueden usarse una serie de criterios para determinar candidatos apropiados para este sistema de formulación, incluyendo aunque sin limitarse a los siguientes: fármacos o compuestos orgánicos que se sabe que son poco dispersables en agua, que conducen a largos periodos de disolución; fármacos o compuestos orgánicos que se sabe que producen una respuesta biológica variable de una dosis a otra o; fármacos que son aceites que son difíciles de administrar en un sistema de administración de comprimidos o cápsulas convencional o, fármacos o compuestos orgánicos que han demostrado ser preferentemente solubles en un disolvente hidrófobo tal como se demostró mediante su coeficiente de reparto en el sistema de octanol-agua; o fármacos que son absorbidos preferentemente cuando se consumen con una comida grasa. Además de estos componentes, pueden añadirse otros ingredientes que proporcionan propiedades beneficiosas al producto final, tales como vitamina E para mantener la estabilidad de la especie activa.

Todos los componentes se disuelven en un disolvente orgánico no polar adecuado, tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, pentano, hexano, heptano o dióxido de carbono supercrítico. La elección de disolvente viene dictada por la solubilidad de los componentes y la estabilidad del fármaco a la temperatura del disolvente. Los disolventes preferidos son no clorados y para compuestos estables al calor, heptano es el disolvente más preferido debido a su elevado punto de ebullición, que incrementa la solubilidad global de todos los componentes.

La proporción en peso de los componentes en la mezcla final depende de la naturaleza del compuesto hidrófobo, pero independientemente de su estructura u otras propiedades, el objetivo es producir una mezcla emulsionada de fármaco, esteroides y anfífilo de modo que la cantidad de anfífilo en el sistema se minimice con respecto a los otros dos componentes. Para conseguir este fin, la proporción de anfífilo con respecto a la combinación de fármaco y esteroide es menor de 3,0. Puede variar entre 0,2 y 10,0; está preferentemente en el intervalo de 0,10 a 3,0; y lo más preferido a 1,5. Debe estar presente suficiente anfífilo para permitir la emulsificación, de modo que la proporción de anfífilo con respecto a la combinación de esteroide y fármaco es al menos 0,1 o mayor.

Después de que todos los componentes se han disuelto a la proporción deseada en el disolvente apropiado, el líquido se elimina a temperatura elevada para mantener la solubilidad y estabilidad de todos los componentes. El disolvente residual puede eliminarse mediante bombeo al vacío. Como alternativa, el disolvente puede eliminarse mediante atomización tal como se describe en las Patentes de Estados Unidos 4.508.703 y 4.621.023. A continuación, el sólido se añade a agua a una temperatura que es menor que la temperatura de descomposición de uno de los componentes o el punto de ebullición de agua, el que sea más bajo. La mezcla se mezcla vigorosamente en un mezclador adecuado para formar una solución lechosa, que a continuación se homogeneiza, preferentemente con un sonicador, homogeneizador Gaulin para lácteos o un microfluidizador. A continuación el agua se elimina

mediante secado por pulverización, liofilización o algún otro método de secado adecuado. Antes del secado, es útil aunque no necesario, añadir maltrina, almidón, dióxido de silicio, silicato cálcico o croscarmelosa sódica para producir un polvo fluido que tiene propiedades más deseables para llenar cápsulas, compresión en comprimidos o adición a ciertos alimentos medicinales. La adición de un antiácido adecuado, tal como carbonato cálcico o similar, al polvo a un porcentaje en peso de 0,5 a 10,0 estabiliza y/o activa los componentes en la mezcla para producir un producto superior. Para algunas mezclas, la granulación en húmedo o sólida produce un sólido superior con una mayor densidad aparente.

La mezcla liposomal seca descrita anteriormente es el punto de partida para diversos sistemas de administración flexibles descritos a continuación. Dado que los componentes clave del sistema de formulación en polvo son compuestos que son un resultado integral del proceso digestivo, son compatibles con sistemas de administración de alimentos que pueden diseñarse especialmente para niños y ancianos. La mezcla en polvo de fármaco/esterol vegetal/lecitina descrita anteriormente puede dispersarse fácilmente en leche u otras bebidas para administración conveniente a neonatos y lactantes. Además, la ausencia de actividad lipolítica pancreática y las bajas concentraciones de sal biliar no son un impedimento a la absorción del fármaco, dado que el fármaco está empaquetado en un sistema que contiene componentes que son el producto final del proceso digestivo. Esto es de especial importancia para neonatos y adultos con insuficiencia pancreática, tales como pacientes con fibrosis quística. En resumen, el sistema de formulación propuesto proporciona una transición continua de neonatos - polvo dispersado en leche - a niños - polvo comprimido en un comprimido masticable - a adultos - polvo comprimido en un comprimido o cápsulas convencionales - a los ancianos - polvo dispersado en brebajes u otras bebidas suplementadas.

Existen otros métodos conocidos que pueden usarse para preparar comprimidos. Después de que los componentes se han mezclado a la proporción apropiada en disolvente orgánico, el disolvente puede eliminarse tal como se ha descrito anteriormente. El material sólido preparado de este modo puede comprimirse a continuación a presión elevada y extrudirse en una cuerda. La cuerda puede cortarse en segmentos para formar comprimidos. Este método es similar a la descrita en la Patente de Estados Unidos 6.312.703, pero el inventor no reconoció la importancia de mezclar previamente los componentes en disolvente orgánico. Aunque este método previo produce un comprimido, los componentes pueden no ser tan libremente dispersables en sales biliares y fosfolípido cuando no son mezclados previamente en disolvente orgánico. Como alternativa, el material sólido que resulta de la homogeneización y el secado por pulverización puede comprimirse a alta presión y extrudirse para formar una cuerda que puede cortarse en comprimidos.

Los detalles precisos de la técnica de formación de comprimidos no son parte de esta invención y, dado que son bien conocidos, no es necesario explicarlos en el presente documento en detalle. Generalmente, pueden usarse los excipientes farmacéuticos que son líquidos o sólidos. El excipiente líquido preferido es agua, pero también puede usarse leche especialmente para neonatos y lactantes. Puede incluirse material aromatizante en las soluciones, según se desee.

Los excipientes farmacéuticos sólidos tales como almidón, azúcar, talco, manitol y similares pueden usarse para formar polvos. El manitol es el excipiente sólido preferido. Los polvos pueden usarse como tales para administración directa a un paciente, o en su lugar, los polvos pueden añadirse a alimentos y líquidos adecuados, incluyendo agua, para facilitar la administración.

Los polvos también pueden usarse para fabricar comprimidos, o para llenar cápsulas de gelatina. Pueden usarse lubricantes adecuados como estearato de magnesio, aglutinantes tales como gelatina y agentes disgregantes como carbonato sódico en solitario o en combinación con ácido cítrico para formar los comprimidos.

Aunque no se sabe exactamente por qué, y sin desear quedar vinculados por ninguna teoría de operatividad, el hecho es que para fármacos difícilmente solubles, esta composición y combinación de etapas conseguían una mayor absorción y una menor variabilidad de absorción.

En los ejemplos que siguen, la novedad y utilidad del método se mostrarán en sistemas de administración tanto líquidos como sólidos que emplean los métodos de formulación descritos anteriormente. La mejora de la captación y su predictibilidad se demostrarán comparando el sistema de formulación propuesto con el disponible en el fármaco disponible en el mercado correspondiente. Con estos fines, se realizaron estudios farmacocinéticos en cuatro perros Beagle sin exposición previa con cada fármaco dosificado en un sistema de formulación usando un diseño cruzado. Para estudios con progesterona, se usaron solamente perros macho, mientras que se usaron perros hembra para todos los demás. Todo el trabajo con animales se realizó siguiendo procedimientos para cuidado y alojamiento de animales que estaban de acuerdo con la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, National Academic Press, 1996). Después de un ayuno de 16 horas, a los animales se les administró por vía oral una dosis de una de las formulaciones del artículo de prueba apropiado. Se extrajeron muestras de sangre 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0 y 24 horas después de la administración de la dosis.

EJEMPLO 1

Progesterona (100 mg, LKT Laboratories, St. Paul, MN), esteroides de soja (100 mg, Archer Daniels Midland, Decatur, IL) y lisolecitina de soja (300 mg, Solae Corporation, Fort Wayne IN) se disolvieron en cloroformo con calentamiento suave y el disolvente se eliminó en un chorro de nitrógeno, seguido por bombeo exhaustivo. El día del experimento, se añadió agua (10 ml) al tubo de vidrio y la mezcla se sonicó durante 30 segundos en hielo usando un sonicador digital *Branson Digital Sonifier* (Modelo S450D), equipado con una punta ahusada de 1/8" para formar una emulsión lechosa, que le fue administrada al perro con una jeringa. Se añadió agua a la jeringa y el lavado se administró al perro. Progesterona comercial (Prometrium[®], Solvay Pharmaceuticals) se administró en una cápsula que contenía fármaco micronizado que está dispersado y parcialmente disuelto en una mezcla de glicerina y aceite de cacahuete. Después de que todas las muestras de sangre se recogieron y se centrifugaron, la concentración de progesterona plasmática se determinó con un kit de radioinmunoensayo (Diagnostic Products Corporation) en cada punto temporal para cada uno de los cuatro perros. Tal como se muestra en la figura 1, hay un marcado incremento de la absorción de progesterona para la formulación líquida cuando se compara con la dispersión oleosa usada en Prometrium[®], reflejado en un incremento de 3 veces estadísticamente significativo del área bajo la curva de $99,8 \pm 7,4 \text{ ng/ml h}^{-1}$ frente a $32,2 \pm 7,1 \text{ ng/ml h}^{-1}$ ($p = 0,006$). Además, para cada formulación el coeficiente de variación de la concentración de progesterona plasmática se determinó en cada punto temporal para los cuatro perros. Existía una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,05$) entre el coeficiente de variación medio calculado para todos los puntos temporales para Prometrium[®] y la formulación líquida de lisolecitina/esterol/progesterona del 32,7% y el 18,7%, respectivamente. Estos datos indican que la formulación líquida de lisolecitina/esterol/progesterona también proporciona menos variación de la captación de progesterona que la proporcionada por la formulación convencional.

EJEMPLO 2

El método de formulación líquida también se usó para determinar el efecto de diferentes emulsionantes y su combinación sobre la captación de progesterona. Las siguientes formulaciones se prepararon mezclando los sólidos correspondientes en cloroformo, seguido por eliminación del disolvente.

Progesterona	Esteroides	Lecitina	Lisolecitina
100 mg	100 mg	300 mg	0 mg
100 mg	100 mg	200 mg	100 mg
100 mg	100 mg	100 mg	200 mg

Todas las etapas posteriores eran las mismas que las descritas en el ejemplo 1. Tal como se muestra en la figura 2, la concentración máxima de progesterona plasmática ($C_{\text{máx}}$) disminuye a medida que la fracción de lecitina se incrementa en la formulación líquida. Esto está acompañado por mayores concentraciones de progesterona plasmática de 1,5 a 6 horas después de la dosis que la descubierta en las formulaciones que contienen lisolecitina. Esto muestra que pueden usarse combinaciones de emulsionantes para prolongar ventajosamente el efecto del fármaco (contenido de lecitina elevado en la formulación) o para producir un inicio más rápido de actividad biológica relacionada con el fármaco (alto contenido de lisolecitina en la formulación).

EJEMPLO 3

La espirolactona se examinó en tres sistemas de formulación diferentes,

Formulación líquida. Se preparó una formulación líquida de la misma manera que la descrita para progesterona en el ejemplo 1.

Formulación sólida derivada de la formulación líquida. Espirolactona (500 mg), esteroides vegetales (500 mg) y lisolecitina (1500 mg) se añadieron a cada uno de tres tubos de vidrio de 30 ml y se disolvieron en cloroformo. El disolvente se eliminó en nitrógeno y el sólido se mantuvo al vacío para eliminar el disolvente residual. A continuación se añadió agua (20 ml) a cada tubo y los contenidos se sonicaron en hielo usando un sonicador digital *Branson Digital Sonifier* (Modelo S450D), equipado con una punta ahusada de 1/8". Inicialmente, la muestra se sonicó al 40% de polvo durante un minuto para dispersar todos los pedazos de sólido en solución para formar una masa dispersada espesa. A esto le seguían 5 minutos de sonicación al 50% de polvo para producir una solución homogénea con la consistencia de la leche. Los contenidos de los tres tubos se añadieron a un recipiente de liofilización y se añadieron 450 mg de croscarmelosa, seguidos por sonicación ligera (40% de polvo durante 30 segundos) para dispersar todos los componentes en solución. La mezcla se congeló a continuación con hielo seco y acetona y se liofilizó.

El sólido blanquecino liofilizado se molió en un triturador de café y una parte de 2,75 gramos se granuló en húmedo con 0,11 gramos de carbonato cálcico usando una solución de polivinilpirrolidona K-30 (Spectrum, New Brunswick, NJ) al 10% en isopropanol al 91%/agua. Después del secado, la granulación se molió con dióxido de silicio y se hizo pasar a través de un tamiz del nº 10. Los gránulos se empaquetaron en cada una de cuatro cápsulas "000". Para comprobar el tiempo de disolución, 100 mg de material granulado se añadieron a una cápsula "00" y se añadieron a

200 ml de agua caliente. Con inversión suave, todas las partículas se dispersaron en 12 minutos y se formó una solución lechosa.

5 Formulación sólida de espironolactona comercial. Comprimidos de espironolactona comercial (100 mg, Mylan Pharmaceuticals) se adquirieron en una farmacia local.

10 Cada una de las tres formulaciones se administró a cada uno de los cuatro perros en un estudio cruzado con un periodo de lavado de una semana entre dosis. Las muestras de plasma se analizaron en busca de espironolactona y su metabolito, canrenona, en MDS Pharma Services (St, Laurent, Quebec Canadá) usando un ensayo LC/MS/MS siguiendo un procedimiento especialmente establecido para perros con un intervalo analítico de 5 - 500 ng/ml. Las muestras fuera del intervalo superior se diluyeron antes del ensayo.

15 Tal como se muestra en la figura 3, la formulación sólida de lisolecitina y esteroles dio como resultado concentraciones más elevadas de canrenona plasmática en todos los puntos temporales (excepto 0,5 h), que se refleja en el área bajo la curva mostrada en la tabla a continuación. Por lo tanto, el área bajo la curva para la formulación sólida de lisolecitina y esteroles era un 65% mayor ($p = 0,02$) que aquella para la formulación líquida correspondiente y para la espironolactona comercial ($p = 0,12$).

Formulación	AUC media \pm SEM ng/ml h ⁻¹
Formulación líquida de lisolecitina y esteroles (A)	1000,1 \pm 141,7
Formulación sólida de lisolecitina y esteroles [†] (B)	1648,3 \pm 267,7
Espironolactona comercial sólida (C)	995,7 \pm 230,9

[†] Solamente esa formulación contenía carbonato cálcico

A frente a B, $p = 0,02$; A frente a C, $p = 0,98$; B frente a C, $p = 0,12$

20 Para cada formulación, el coeficiente de variación de la concentración de canrenona plasmática se determinó en cada punto temporal para los cuatro perros, y la media se calculó. Tal como se muestra en la tabla a continuación, el coeficiente de variación medio era el más bajo para la formulación líquida de lisolecitina y esteroles, el 15,2%, y estadísticamente más bajo que aquel para la formulación sólida de lisolecitina y esteroles y espironolactona comercial, el 20,4% ($p = 0,05$) y el 27,8% ($p = 0,004$), respectivamente.

Formulación	CV, %
Formulación líquida de lisolecitina y esteroles (A)	15,2
Formulación sólida de lisolecitina y esteroles (B)	20,4
Espironolactona comercial sólida (C)	27,8

A frente a B, $p = 0,06$; A frente a C, $p = 0,004$; B frente a C, $p = 0,05$

30 Tomados conjuntamente, estos datos muestran que la formulación de lisolecitina y esteroles en forma líquida o forma sólida proporciona menos variabilidad de absorción cuando se compara con la preparación comercial. Sorprendentemente, la formulación sólida de lisolecitina y esteroles proporcionaba mayor absorción que la proporcionada por la preparación líquida correspondiente. Además del diferente estado físico, la única diferencia entre la formulación líquida y sólida de lisolecitina y esteroles era la presencia de carbonato cálcico en el sólido. Existen muchos puntos donde el calcio puede influir en el proceso de captación, incluyendo, aunque sin limitarse a, (1) estabilizar la formulación a medida que pasa a través del estómago; (2) promover la actividad de fosfolipasa pancreática A₂ en el sistema del intestino delgado; (3) promover la fusión de la formulación hidratada de esteroles/lisolecitina/fármaco con la célula del intestino delgado; o (4) activar un proceso dependiente de calcio que promueve la captación de lípidos por la célula del intestino delgado.

EJEMPLO 4

40 Para verificar la flexibilidad del sistema de formulación y el efecto de carbonato cálcico sobre la captación de fármaco, se seleccionó amiodarona como otro fármaco de prueba. La sal de clorhidrato sólida de amiodarona se usó en la preparación comercial, pero cuando este sólido se neutralizó, la base libre resultante era un aceite. Por lo tanto, este fármaco proporcionaba una oportunidad de poner a prueba la capacidad de la combinación de lisolecitina y esteroles de dispersar un aceite en una matriz sólida de esteroles y lisolecitina que podía administrarse como un comprimido o cápsula convencional.

50 Formulación líquida. Clorhidrato de amiodarona fue convertido en el aceite de base libre por LKT Laboratories (St. Paul, MN). Amiodarona (200 mg), esteroides de soja (75 mg, Archer Daniels Midland, Decatur, IL) y lisolecitina de soja (300 mg Solae Corporation, Fort Wayne IN) se disolvieron en cloroformo con calentamiento suave y el disolvente se eliminó en un chorro de nitrógeno, seguido por bombeo exhaustivo. El día del experimento, se añadió agua (10 ml) al tubo de vidrio y la mezcla se sonicó durante 30 segundos en hielo usando un sonicador digital Branson Digital Sonifier (Modelo S450D), equipado con una punta ahusada de 1/8" para formar una emulsión lechosa, que le fue administrada al perro con una jeringa. Se añadió agua a la jeringa y el lavado se administró al perro.

Formulación sólida derivada de la formulación líquida. Se vertió cuidadosamente aceite de amiodarona (800 mg) en cada uno de tres tubos de vidrio de pared gruesa de 30 ml seguidos por 4 ml de cloroformo con agitación suave. A la solución homogénea, se le añadieron 300 mg de esteroides de soja y 1200 mg de lecitina de soja con calentamiento. Para preparar la emulsión liofilizada de la mezcla de fármaco/esterol vegetal/lisolecitina, se siguieron las mismas etapas que las descritas en el ejemplo 3.

El sólido blanquecino liofilizado era ligeramente pegajoso y, para eliminar esta propiedad y para incrementar su densidad aparente, una parte de 3,05 g se mezcló en seco con carbonato cálcico (0,10 g) y dióxido de silicio (0,10 g) en un recipiente de plástico. El recipiente se agitó vigorosamente y el sólido se molió repetidamente con ráfagas cortas. La pegajosidad desapareció y cuatro cápsulas se llenaron con 575 mg de partículas sólidas pequeñas mezcladas en seco. Para comprobar el tiempo de disolución, se añadieron 100 mg de material a una cápsula "00" y se añadieron a 200 ml de agua caliente. Con inversión suave, todas las partículas se dispersaron en 10 minutos.

Formulación sólida de amiodarona comercial. Comprimidos de amiodarona comercial (Pacerone[®]) (200 mg, Upsher Smith Pharmaceuticals) se adquirieron en una farmacia local.

Cada una de las tres formulaciones se administró a cada uno de los cuatro perros en un estudio cruzado con un periodo de lavado de una semana entre dosis. Se analizaron muestras de suero en busca de amiodarona y su metabolito, N-desetil-amiodarona, en Ralston Analytical Services (St. Louis, MO) usando un ensayo de HPLC después de un procedimiento usado para perros. No se usó N-desetil-amiodarona en el análisis, dado que su concentración estaba solamente ligeramente por encima del nivel de detección del sistema de ensayo.

Tal como se muestra en la figura 4, la formulación sólida de lisolecitina y esteroles dio como resultado mayores concentraciones de amiodarona plasmática en todos los puntos temporales, lo que se refleja en el área bajo la curva mostrada en la tabla a continuación. Por lo tanto, el área bajo la curva para la formulación sólida de lisolecitina y esteroles era 2 veces mayor ($p = 0,005$) que aquella para la formulación líquida correspondiente y 0,25 veces mayor que aquella para Pacerone[®] ($p = 0,08$).

Formulación	AUC media \pm SEM $\mu\text{g/ml h}^{-1}$
Formulación líquida de lisolecitina y esteroles (A)	11,0 \pm 2,5
Formulación sólida de lisolecitina y esteroles [‡] (B)	20,7 \pm 3,3
Espironolactona comercial sólida (C)	16,5 \pm 3,4

[‡] Solamente esa formulación contenía carbonato cálcico

A frente a B, $p = 0,005$; A frente a C, $p = 0,11$; B frente a C, $p = 0,08$

Este experimento muestra que el método de formulación descrito en el presente documento es flexible y adaptable a fármacos cuyo estado físico es un aceite, una forma difícil de formular en una forma de dosificación sólida. El área bajo la curva del fármaco de esteroles y lisolecitina encapsulado era un 25% mayor que aquella para Pacerone[®], un valor que se aproximaba a la significación estadística y que indica que no solamente puede formularse un aceite de esta manera, sino que la captación del fármaco puede ser superior a la de la preparación comercial a partir de la sal de clorhidrato del fármaco.

Además, los resultados presentados en el presente documento también verifican la importancia del carbonato cálcico para aumentar la captación de fármaco usando el sistema de formulación de esteroles y lisolecitina. En este caso, la formulación sólida que contiene carbonato cálcico producía un incremento de 2 veces estadísticamente significativo en el área bajo la curva cuando se compara con la de la formulación líquida correspondiente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de administración de fármacos que aumenta la absorción de principios activos de fármaco oleosos o cristalinos hidrófobos que normalmente son difícilmente solubles, que comprende;
5 un emulsionante, siendo dicho emulsionante un fosfolípido, una lecitina, una lisolecitina o combinaciones de los mismos;
un esteroil de origen vegetal (estanol) o éster derivado del esteroil (estanol);
una cantidad eficaz de principio activo de fármaco de un fármaco hidrófobo, en la que la proporción en peso del
10 emulsionante con respecto a la combinación de esteroil vegetal y fármaco es de 0,1 a 3,0; y
caracterizada por que la composición comprende además un antiácido.
2. La composición de la reivindicación 1, donde el antiácido es carbonato cálcico.
3. La composición de la reivindicación 2, donde la proporción en peso de carbonato cálcico con respecto a la mezcla
15 es de 0,005 a 0,10.
4. La composición de administración de fármacos de la reivindicación 1, donde el esteroil de origen vegetal (estanol) es un éster de esteroil de origen vegetal (estanol), procedente de una fuente de aceite vegetal.
- 20 5. La composición de la reivindicación 1, donde la proporción en peso es 1,0.
6. La composición de la reivindicación 1, donde la proporción en peso es 1,5.
7. La composición de la reivindicación 1, donde la composición de administración de fármacos incluye, como
25 compuesto hidrófobo adicional, vitamina E.
8. El método de preparación de un sistema de administración de fármacos para aumentar la absorción oral de principios activos de fármaco hidrófobos que normalmente son difícilmente solubles, que comprende:
30 mezclar un emulsionante o emulsionantes, siendo dicho emulsionante o emulsionantes un fosfolípido, una lecitina, una lisolecitina o mezclas de los mismos con un esteroil de origen vegetal (estanol) o ésteres derivados de esteroil vegetal (estanol) en el que la fracción de éster de ácido graso proviene de un aceite vegetal, y un principio activo de fármaco, con un disolvente no polar;
eliminar el disolvente para dejar un residuo sólido de los componentes mezclados;
35 añadir agua al residuo sólido de los componentes mezclados a una temperatura menor que la temperatura de descomposición de uno cualquiera de los componentes mezclados;
homogeneizar la mezcla acuosa;
secar la mezcla homogeneizada; y
proporcionar el residuo sólido seco de los componentes mezclados en un formato de excipiente farmacéutico sólido,
40 en el que la proporción en peso del emulsionante con respecto a la combinación de esteroil vegetal y fármaco es de 0,1 a 3,0; y
caracterizado por que se añade un antiácido a la mezcla.
9. El método de la reivindicación 8, donde el emulsionante es un compuesto que está aprobado para uso en
45 alimentos o para aplicaciones farmacéuticas.
10. El método de la reivindicación 8, donde el disolvente orgánico no polar se selecciona entre el grupo constituido por acetato de etilo y heptano.
- 50 11. El método de la reivindicación 8, donde el disolvente orgánico no polar está en su punto de ebullición.
12. El método de la reivindicación 8, donde el disolvente orgánico no polar se elimina elevando la temperatura por encima del punto de ebullición del disolvente.
- 55 13. El método de la reivindicación 8, donde el residuo sólido seco de los componentes mezclados se dispersa en agua con agitación vigorosa a una temperatura menor que la temperatura de descomposición de cualquiera de los componentes mezclados.
14. El método de la reivindicación 8, donde una etapa adicional, antes del secado final, incluye la homogeneización de los componentes mezclados dispersados en agua.
- 60 15. El método de la reivindicación 8, donde el sólido formado después de la eliminación del disolvente se pulveriza en un molino, triturador o procesador apropiado para producir un polvo dispersable.
- 65 16. El método de la reivindicación 8, donde el disolvente orgánico no polar se selecciona entre el grupo constituido por heptano, cloroformo, diclorometano e isopropanol.

17. El método de la reivindicación 8, donde la eliminación de disolvente continúa hasta que se proporciona un residuo sólido que contiene menos del 0,5% de disolvente.
- 5 18. El método de la reivindicación 8, donde el sólido formado después de la eliminación del disolvente se pulveriza para producir un polvo dispersable.
19. El método de la reivindicación 18, donde el polvo dispersable se añade con agitación vigorosa a agua a una temperatura que es menor que la temperatura de descomposición de cualquiera de los componentes mezclados.
- 10 20. El método de la reivindicación 8, donde el agua se introduce directamente en el residuo sólido seco sin pulverizar.
21. El método de la reivindicación 20, donde el agua está a una temperatura que es menor que la temperatura de descomposición de uno cualquiera de los componentes mezclados.
- 15 22. El método de la reivindicación 8, donde la mezcla acuosa se homogeneiza en un homogeneizador seleccionado entre el grupo constituido por un homogeneizador Gaulin, una prensa francesa, un sonicador y un microfluidizador.
- 20 23. El método de la reivindicación 8, donde la mezcla acuosa homogeneizada se seca en un secador seleccionado entre el grupo constituido por secadores por pulverización y liofilizadores.
24. El método de la reivindicación 23, donde se añade un adyuvante de secado seleccionado entre el grupo constituido por almidón, dióxido de silicio y silicato cálcico.
- 25 25. El método de la reivindicación 8, donde el antiácido es carbonato cálcico.
26. El método de la reivindicación 25, donde el antiácido se añade de modo que su proporción en peso en la mezcla de fármaco, esteroil vegetal y lecitina esté entre 0,005 y 0,1, con una proporción preferida de 0,035.
- 30 27. El método de la reivindicación 25, donde el sólido se convierte en un comprimido o cápsula.
28. El método de la reivindicación 25, donde el sólido se añade a una bebida o producto alimenticio medicinal.
- 35 29. Un producto sólido que se forma a partir del método de la reivindicación 18, sometiendo al material a compresión o extrusión durante al menos 15 segundos a una presión de al menos 100 psig.
30. Un producto sólido que se forma a partir del método de la reivindicación 23, sometiendo al material a compresión o extrusión durante al menos 15 segundos a una presión de al menos 100 psig.

FIGURA 1

Efecto de la formulación sobre la progesterona plasmática

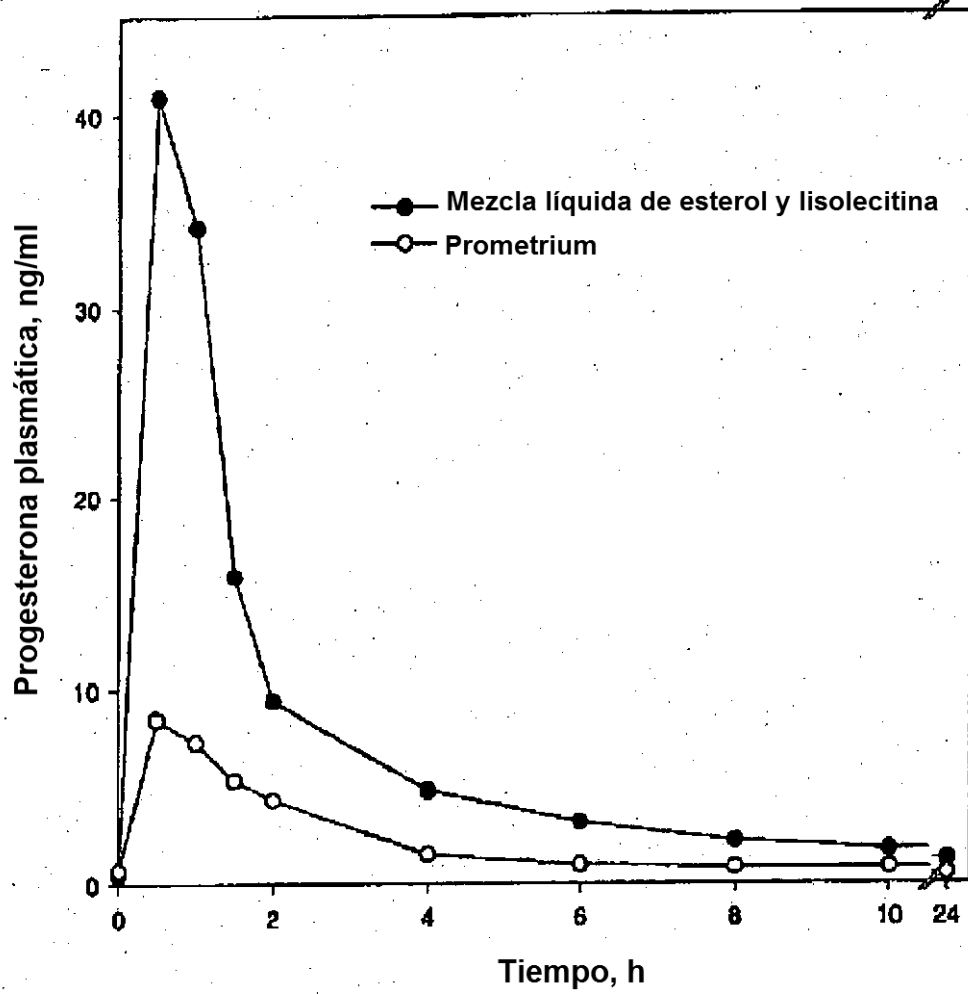


FIGURA 2

Efecto de combinaciones de emulsionante sobre la progesterona plasmática

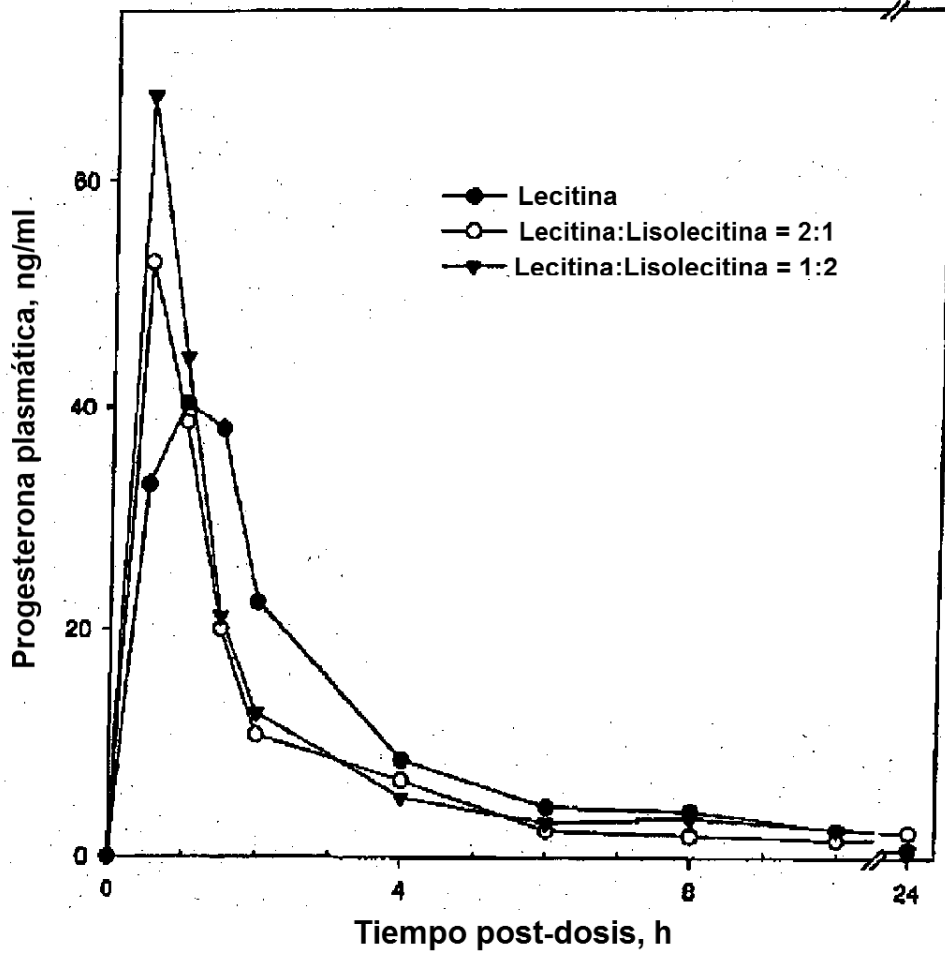


FIGURA 3

Concentración plasmática de canrenona frente al tiempo:
comparación de tres formulaciones

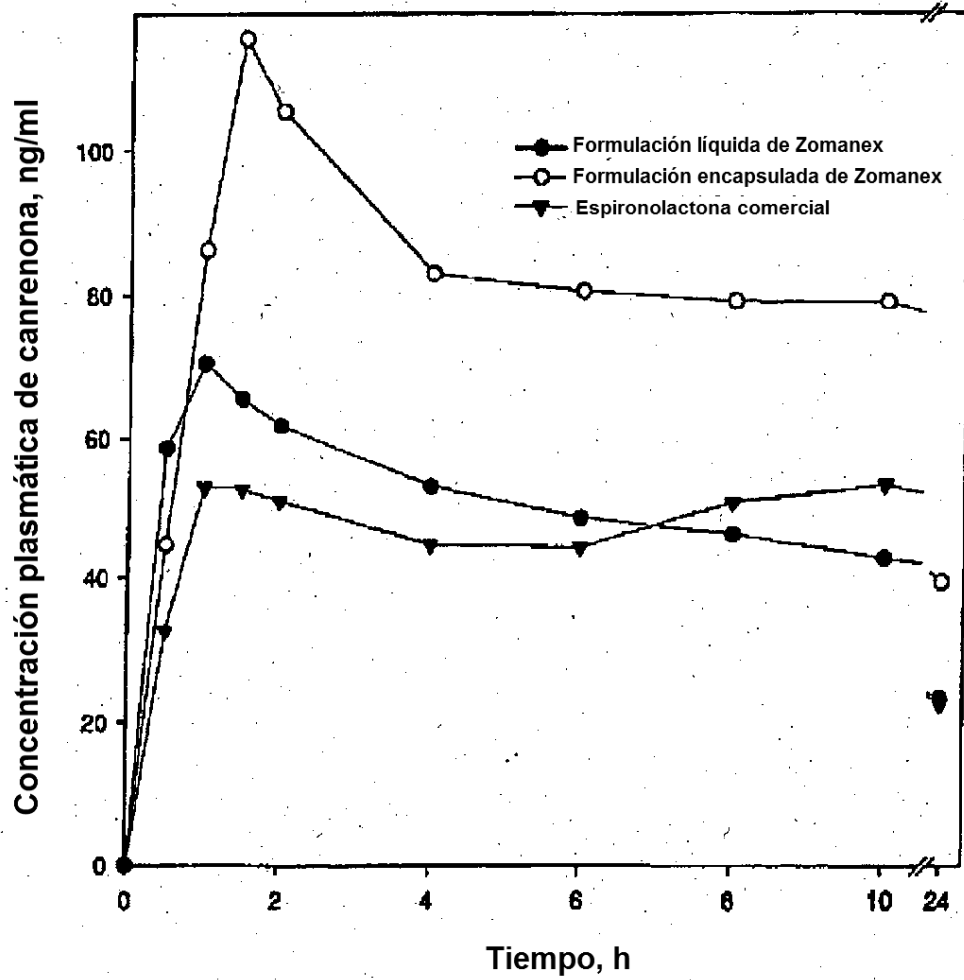


FIGURA 4

Efecto de la formulación sobre la concentración sérica de amiodarona

