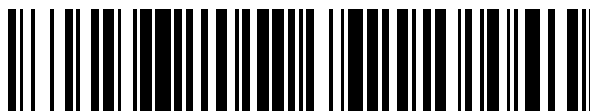


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 706**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2012** **E 12779018 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2768485**

54 Título: **Nanosuspensión farmacéutica**

30 Prioridad:

19.10.2011 EP 11185803

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

20.10.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITEIT GENT (100.0%)
Sint-Pietersnieuwstraat 25
9000 Gent, BE**

72 Inventor/es:

**REMON, JEAN PAUL y
VERVAET, CHRIS**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 548 706 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

Nanosuspensión farmacéutica

5 Campo de la invención

La presente invención generalmente se relaciona con una suspensión farmacéutica que comprende cocristales de tamaño nanométrico de al menos un ingrediente activo y al menos un ácido dicarboxílico. Particularmente, se relaciona con una suspensión farmacéutica que comprende cocristales de tamaño nanométrico de al menos un fármaco antihelmíntico y al menos un ácido dicarboxílico. La invención se relaciona además con los usos, métodos de uso y métodos para fabricar la suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención.

Antecedentes de la invención

15 Un problema técnico común asociado con muchos fármacos es su escasa solubilidad en agua. Aproximadamente el 40% de nuevos fármacos potencialmente identificados por las compañías farmacéuticas son escasamente solubles en agua, lo que dificulta en gran medida su posterior desarrollo. Además, para áreas de aplicación específica, tales como la administración de fármacos a través de agua potable, es un obstáculo importante la escasa solubilidad en agua de los fármacos. Adicionalmente, la baja solubilidad en agua limita grandemente la biodisponibilidad y la absorción de estos agentes. Por lo tanto, las tecnologías orientadas a mejorar el perfil de disolución de los fármacos están siendo continuamente desarrolladas.

Recientemente, han surgido varias estrategias de nanonización para aumentar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de numerosos fármacos que son escasamente solubles en agua y durante la última década, diversas nanoformulaciones de fármaco se han aprobado clínicamente o están bajo investigación clínica (ver revisión de Chen y otros, 2011 más abajo). Los principales esfuerzos de investigación se han focalizado en el desarrollo de tecnologías de nanoformulación propicias para mejorar las propiedades del producto, mientras que se mantienen los costos de producción lo más bajo posible. Parámetros importantes para proporcionar una nanoformulación adecuada incluyen:

- minimizar el tamaño de partícula, para obtener la mayor velocidad de solubilidad y disolución posible.
- mejorar la estabilidad de las partículas, particularmente para la fabricación de una nanosuspensión
- mantener los costos de producción lo más bajo posible
- mejorar la biodisponibilidad, ...

35 Las nanoformulaciones existen en diversas formas, tales como, por ejemplo nanocristales, nanoemulsiones y micelas poliméricas. Los nanocristales son cristales de tamaño nanométrico del compuesto fármaco que tiene dimensiones generalmente inferiores a 1 μm . Es de conocimiento común que cuanto menor sea el tamaño de partícula, mayor es el área superficial efectiva, lo que resulta en una velocidad de disolución aumentada del fármaco. Diversos métodos existen para la preparación de los nanocristales tales como nanoprecipitación, homogenización a alta presión y molienda. El procedimiento que usa la molienda generalmente se produce para cargar una cámara de molienda con perlas de molienda, medios de dispersión (por ejemplo, agua), polvos de fármacos y estabilizadores. Posteriormente, las perlas se hacen girar a una velocidad muy alta para generar fuerzas de cizallamiento fuertes que desintegran los polvos de fármacos en nanopartículas. No sólo existen técnicas de molienda en seco, sino también se han desarrollado procedimientos de molienda en húmedo que usan perlas de circonio (Takatsuka, T. y otros (2009) Nanonizing of poorly soluble compounds using rotation/revolution mixer. Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 57, 1061-1067).

Las nanoformulaciones ilustrativas de fármacos insolubles en agua que se aprueban para uso clínico o que están todavía en ensayos clínicos, preparadas por técnicas de molienda se representan en la tabla 1.

50 **Tabla 1:** Nanoformulaciones disponibles preparadas por técnicas de molienda (Chen y otros, Drug Discovery Today Volumen 16 núms 7-8, abril de 2011, páginas 654-360)

Nombre comercial	Fármaco	Otros Ingredientes	Forma de dosificación
Rapamune®	Sirolimus	PVP, Poloxámero 188	Tableta oral
Emend®	Eprentant	HPC, SDS	Cápsula Oral
Tricor®	Fenofibrato	HPMC, SDS, Crospovidona	Tableta oral
Megace ES®	Megestrol	HPMC, Docusato de sodio	Suspensión oral
Invega®	Paliperidona	Tween 20, PEG 4000	Suspensión intramuscular
PVP: polivinilpirrolidona, HPC: hidroxipropilcelulosa, SDS: dodecil sulfato de sodio, HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa, PEG: polietilenglicol			

Aunque los procedimientos de nanonización convencionales resultan frecuentemente en una solubilidad aumentada del fármaco, existe una necesidad continua de mejoras adicionales para obtener mejores tasas de solubilidad en fármacos poco solubles. Como es evidente a partir de la tabla 1, varios ingredientes adicionales se añadieron a las nanoformulaciones actualmente desarrolladas para obtener las mejores formulaciones posibles. Todas estas composiciones comprenden al menos un (co)polímero, tales como PVP, HPC, HPMC, PEG 4000 y poloxámero; y la mayoría de ellos comprende además un tensioactivo tales como SDS, Docusato y Tween 20. Además US20080213383 proporciona nanopartículas farmacéuticas que comprenden (co)polímeros tales como succinato acetato de HPMC y ftalato de HPMC.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que un proceso de molienda en húmedo no hace uso de (co)polímeros, sino de ácidos dicarboxílicos y un agente tensioactivo lo que resulta en una suspensión estable de fármacos que comprenden cocrystalos que tienen un tamaño de partícula en el intervalo de nanómetro.

WO2004078163 proporciona una composición cocrystal que comprende un formador de API y cocrystal, en donde el formador de API y cocrystal se unen entre sí por enlaces de hidrógeno. Además, aunque esta solicitud de patente proporciona listas extensas de formadores de APIs y cocrystalos, ninguna de las escasas formulaciones ejemplificadas se prepararon mediante un método nanonización. Por lo tanto una persona experta en la técnica, asumiendo la enseñanza de esta solicitud de patente, no tiene indicios de que alguno de los formadores de cocrystalos descritos, siendo cualquiera de ellos, se puede usar para la optimización de un procedimiento de nanonización.

WO2011036676 proporciona cocrystalos farmacéuticos de temozolomida con formadores de cocrystalos seleccionados a partir de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, que incluyen los ácidos dicarboxílicos. Sin embargo, se proporcionan nuevamente formulaciones de no nanopartículas, y como tal no se incluyen en las mismas ninguna enseñanza con respecto al uso de formadores de cocrystalos para la optimización de un procedimiento de nanonización.

La formación del cocrystal de fármacos que usan ácidos dicarboxílicos se ha investigado mediante el uso de secado por aspersión y los métodos de evaporación del disolvente (Alhalaweh A, y otros. Preparation of zolmitriptan- chitosan microparticles by spray-drying for nasal delivery. 2010 Eur J Pharm Sci. 209;38;206-214). Sin embargo, nuevamente los cocrystalos obtenidos están lejos del intervalo de nano-metros que tiene un tamaño por encima de 5 micras como se evidencia a partir de la figura 1 de Alhalaweh y otros, 2010. Por lo tanto ninguna enseñanza con respecto al uso de formadores de cocrystalos para la optimización de un procedimiento nanonización se describen en los mismos.

WO2010080754 proporciona una composición farmacéutica que comprende nanopartículas que comprenden al menos un compuesto acuoso insoluble y al menos un compuesto de ácido biliar, en donde el compuesto acuoso insoluble representa al menos el 76% del peso total del compuesto acuoso insoluble y el compuesto de ácido biliar en dichas nanopartículas. Las formulaciones ilustrativas se prepararon todas mediante el proceso de disolvente/anti-disolvente (método ascendente) para la nanonización. En este proceso, el(os) compuesto(s) acuoso(s) insoluble(s) se disolvió primero en un disolvente orgánico, particularmente etanol, y posteriormente se mezcló con una solución acuosa que comprende el ácido biliar. Sin embargo, considerando su uso en la preparación de un medicamento, nos gustaría reducir al mínimo el uso de disolventes orgánicos. En la preparación de las formulaciones de la presente invención, a través de la molienda (método descendente), no debe usarse ninguno de los disolventes orgánicos, sólo se aplican suspensiones acuosas. Otra desventaja de las composiciones descritas en WO2010080754 es el precio de fabricación, ya que se conoce que los compuestos del ácido biliar generalmente son aproximadamente 10-50x más caros en comparación con los ácidos dicarboxílicos. Por otra parte, la formación de cocrystalos de los fármacos que usan ácidos dicarboxílicos de acuerdo con la presente invención resulta en los fármacos que comprenden cocrystalos que tienen un tamaño de partícula en el intervalo de nanómetros, así como en una estabilidad mejorada de la suspensión.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica que comprende un tensioactivo y cocrystalos de tamaño nanométrico de al menos un ingrediente activo y al menos un ácido dicarboxílico.

Particularmente, se proporciona una suspensión farmacéutica que comprende un tensioactivo y cocrystalos de tamaño nanométrico de al menos un fármaco escasamente soluble en agua, particularmente, un antihelmíntico tal como un antihelmíntico basado bencimidazol; y al menos un ácido dicarboxílico.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención, en donde el antihelmíntico basado en bencimidazol se selecciona de la lista que comprende albendazol, mebendazol, oxfendazol, febantel, tiabendazol, fenbendazol, triclabendazol y flubendazol; particularmente flubendazol.

En otra modalidad específica, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención, en donde el ácido dicarboxílico se selecciona de la lista que comprende ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido

undecanodióico, ácido dodecanodióico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutacónico, ácido traumático y ácido mucónico; particularmente el ácido adípico.

5 En otra modalidad específica, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención, en donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico preferentemente seleccionado de la lista que comprende SDS (dodecil sulfato de sodio), docusato, poloxámeros, Triton X-100, Tween 20, Tween 80; y con mayor preferencia Tween 80.

10 En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención que comprende cocristales de tamaño nanométrico de flubendazol y ácido adípico.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica obtenida mediante el secado de la suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención.

15 Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica o una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención para usar como una medicina humana o veterinaria; particularmente, para el tratamiento de infecciones parasitarias en un sujeto que lo necesita, tales como por ejemplo seres humanos, cerdos, aves de corral, vaca, oveja; particularmente ser humano, cerdos y aves de corral.

20 Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de uno o más ácidos dicarboxílicos para la fabricación de una suspensión farmacéutica o una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

25 Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de infecciones parasitarias, dicho método comprende administrar una suspensión farmacéutica o una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención a un sujeto que lo necesita, tales como por ejemplo seres humanos, cerdos, aves de corral, vaca, oveja; particularmente ser humano, cerdos y aves de corral.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la fabricación de una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención; dicho método que comprende:

- 30
- Dispersar al menos un ingrediente activo, al menos un ácido dicarboxílico, y un tensioactivo en agua, y
 - Moler dicha dispersión.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la fabricación de una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención; dicho método comprende:

- 35
- Dispersar al menos un ingrediente activo, al menos un ácido dicarboxílico, y un tensioactivo en agua, y
 - Moler dicha dispersión, y
 - Secar la suspensión farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

40 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica que comprende un tensioactivo y cocristales de tamaño nanométrico de al menos un ingrediente activo y al menos un ácido dicarboxílico.

45 Los presentes inventores han descubierto inesperadamente que la adición de ácidos dicarboxílicos durante un procedimiento de nanonización reduce significativamente el tamaño de partícula obtenido. Además, las nanosuspensiones obtenidas son estables durante al menos 12, más particularmente al menos 24 h, haciéndolas muy adecuadas para la administración de fármacos escasamente solubles en agua a través del agua potable de, por ejemplo el ganado. Adicionalmente, debido a la optimización del proceso de nanonización mediante el uso de ácidos dicarboxílicos, el procedimiento completo de nanonización se puede realizar sin la adición de disolventes orgánicos, haciendo más interesantes las formulaciones y composiciones obtenidas con respecto a las prescripciones reglamentarias.

50 Como se usa en la presente, una "suspensión farmacéutica" pretende ser un sistema de dos fases consistente de una fase dispersa que consiste en partículas de tamaño nanométrico; y una fase acuosa continua.

55 Los términos "nanopartícula(s)" y "cocrystal(es) de tamaño nanométrico" se refieren a las partículas producidas por los métodos de esta invención que, generalmente tienen un diámetro promedio de <1 µm, particularmente entre y aproximadamente 100-800 nm, más particularmente entre y aproximadamente 100 - 500 nm, particularmente entre y aproximadamente 100 - 350 nm, más particularmente 200 nm. El diámetro promedio de una nanopartícula se puede determinar como el "diámetro de partícula promedio eficaz", que puede medirse mediante, por ejemplo métodos dinámicos de dispersión de luz, o microscopía.

60 El término "cocrystal" como se utiliza en la presente invención pretende ser una estructura cristalina compuesta de dos o más componentes que interactúan entre sí a través de interacciones no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno,

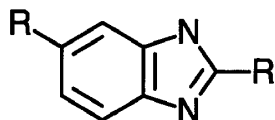
interacciones iónicas, e interacciones de van der Waals. Existen técnicas múltiples para la preparación de cocristales, y se pueden usar en la preparación de las soluciones y formulaciones de acuerdo con esta invención tal como por ejemplo la molienda, evaporación lenta, cristalización en suspensión, cristalización por fusión, cristalización de fluido supercrítico. Los cocristales de acuerdo con esta invención se fabrican preferentemente por molienda. Generalmente existen dos técnicas principales para la molienda: molienda en seco y molienda en húmedo. En la molienda en seco, los formadores de cocristales se muelen juntos usando un mortero y mano de mortero, un molino de bolas, o un molino vibratorio. En la molienda en húmedo, se añade una pequeña cantidad de líquido (disolvente) a la mezcla de molienda. En el contexto de la presente invención los cocristales se preparan preferentemente mediante la molienda en húmedo usando agua como disolvente.

Suspensiones de cocristales de tamaño nanométrico de la presente invención son estables después de la dilución durante al menos 12 a 24h.

No hay restricciones especiales en el ingrediente activo (fármacos) usado en la presente invención, aunque la invención es particularmente muy adecuada para los fármacos escasamente solubles en agua. Generalmente, la frase "fármaco escasamente soluble en agua" significa específicamente un fármaco que tiene una solubilidad en agua purificada de 0,15 mg/mL o menos, preferentemente 0,05 mg/mL o menos. El fármaco se puede seleccionar de una variedad de fármacos conocidos, que incluyen pero no limitan a los analgésicos, fármacos anti-inflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, anticoccidianos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, fármacos antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, fármacos antitiroideos, agentes antivirales, fármacos ansiolíticos, agentes antialérgicos,....; preferentemente antihelmínticos.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica como se define en la presente invención, en donde el fármaco escasamente soluble en agua es un antihelmíntico, particularmente un antihelmíntico basado en bencimidazol.

El término "antihelmíntico" como se utiliza en la presente pretende ser un medicamento antiparasitario. Generalmente los antihelmínticos expulsan los parásitos del cuerpo, ya sea perturbándolos o matándolos. Existen muchos tipos de antihelmínticos, incluyendo antihelmínticos basados en bencimidazol, todos comprendiendo una estructura de bencimidazol, como se muestra más abajo:



Los antihelmínticos ilustrativos adecuados basados en bencimidazol en el contexto de la presente invención incluyen abendazol, mebendazol, tiabendazol, fenbendazol, oxfendazol, febantel, triclabendazol y flubendazol; particularmente flubendazol.

El término "ácido dicarboxílico" como se utiliza en la presente invención pretende incluir cualquier compuesto orgánico que contiene dos grupos funcionales de ácido carboxílico, y generalmente se representa por la siguiente fórmula HOOC-R-COOH, donde R puede ser un grupo alquilo, alqueno, alquino o arilo. El alquilo ilustrativo que contiene ácidos dicarboxílicos, dispuestos en longitud creciente del enlazador alquilo, incluyen pero no se limitan a, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido undecanodióico y ácido dodecanodióico. El arilo ilustrativo que contiene ácidos dicarboxílicos incluye, pero no se limitan a ácido ftálico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. El alqueno ilustrativo que contiene ácidos dicarboxílicos incluyen, pero no se limitan al ácido maleico, fumárico, ácido glutacónico, ácido traumático y ácido mucónico. En una modalidad específica, los cocristales de la presente invención contienen ácido adípico.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención que comprende un tensioactivo y cocristales de tamaño nanométrico de ácido adípico y flubendazol.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica obtenida mediante el secado de la suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención. Cualquier método adecuado para el secado de una suspensión farmacéutica, se puede aplicar, como por ejemplo, pero sin limitarse al secado por aspersión, evaporación del disolvente, secado por aire caliente, secado en tambor, secado al vacío y liofilización, particularmente, el secado por aspersión.

La presente invención proporciona además una suspensión farmacéutica o composición de acuerdo con esta invención para uso como una medicina humana o veterinaria.

- En una modalidad específica, la presente invención proporciona el uso de suspensiones y composiciones que contienen antihelmínticos de acuerdo con esta invención para el tratamiento de infecciones parasitarias en un sujeto que lo necesita.
- 5 Como se usa en la presente "un sujeto" pretende incluir cualquier ser vivo, particularmente seleccionado de los seres humanos; y animales tales como ganado incluyendo cerdos, aves de corral, vacuno y oveja.
- 10 La presente invención proporciona además el uso de uno o más ácidos dicarboxílicos para la fabricación de una suspensión o composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.
- Se proporciona además un método para el tratamiento de infecciones parasitarias; dicho método comprende administrar una suspensión o composición farmacéutica de acuerdo con esta invención a un sujeto que la necesita.
- 15 Ejemplos de infecciones parasitarias son las infecciones por protozoos o helmintos, particularmente monogéneos, céstodos (tenias), nemátodos (lombrices intestinales) y tremátodos (duelas).
- La presente invención también proporciona un método para la fabricación de una suspensión farmacéutica de acuerdo con esta invención; dicho método que comprende:
- 20 • Dispersar al menos un ingrediente activo, al menos un ácido dicarboxílico, y un tensioactivo en agua, y
- Moler dicha dispersión.
- Finalmente, la presente invención proporciona un método para la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención; dicho método que comprende:
- 25 • Dispersar al menos un ingrediente activo, al menos un ácido dicarboxílico, y un tensioactivo en agua,
- Moler dicha dispersión, y
- Secar la suspensión farmacéutica.
- 30 Los procedimientos detallados para la obtención de las suspensiones y composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se pueden encontrar en los ejemplos que siguen de aquí en adelante.
- En general el/los ingrediente(s) activo(s) y el/los ácido(s) dicarboxílico(s) se dispersan en agua que comprende además un tensioactivo, aunque, sin disolventes orgánicos. Es evidente para una persona con experiencia en la técnica que la
- 35 cantidad del ingrediente activo, tensioactivo y ácido dicarboxílico adecuados para la obtención de las suspensiones y composiciones de acuerdo con esta invención depende del tipo de compuestos usados. Generalmente aproximadamente 40/60, 45/55, 50/50, 70/30 (p/p) de ingrediente activo/ácido dicarboxílico se puede usar; particularmente, aproximadamente 40/60, por ejemplo 38,5/61,5.
- 40 Generalmente se usa aproximadamente y entre 0,01 y 0,2 g/ml del ingrediente activo; con mayor preferencia aproximadamente y entre 0,01 y 0,1 g/ml; particularmente aproximadamente 0,05 g/ml.
- Generalmente se usa aproximadamente y entre 0,01 y 0,2 g/ml del ácido dicarboxílico; con mayor preferencia aproximadamente y entre 0,05 y 0,1 g/ml; particularmente aproximadamente 0,08 g/ml.
- 45 El término "tensioactivo" pretende incluir cualquier compuesto capaz de disminuir la tensión superficial de un líquido. Los tensioactivos adecuados que se pueden usar para la preparación de las suspensiones y composiciones de acuerdo con esta invención incluyen, pero no se limitan a SDS (dodecilsulfato de sodio), docusato, poloxámeros, Tritón X-100, Tween 20, Tween 80,... ; particularmente, Tween 80. El tensioactivo se usa generalmente a una concentración
- 50 aproximadamente y entre 0,005 y 0,02 g/ml; con mayor preferencia aproximadamente y entre 0,010 y 0,015 g/ml; particularmente aproximadamente 0,0125 g/ml.
- Después de dispersar el ingrediente activo, el ácido dicarboxílico y el tensioactivo en agua, la suspensión se muele. Cualquier método adecuado para la molienda de una suspensión se puede usar como se detalla además en la presente.
- 55 Particularmente aproximadamente y entre 20 - 50 g de perlas de molienda tal como se añaden las perlas de circonio y la suspensión se muele en un molino de rodillo con una velocidad aproximadamente y entre 100 - 300 rpm, particularmente aproximadamente 150 rpm durante al menos 24 horas, preferentemente al menos 48 horas, con mayor preferencia al menos 60 horas.
- 60 Esta invención se entenderá mejor con referencia a los Detalles Experimentales que siguen, pero aquellos con experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que estos son sólo ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen posteriormente. Las modalidades y ejemplos particulares no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la invención como se reivindica. Además, a lo largo de esta solicitud, se

citan varias publicaciones. La descripción de estas publicaciones se incorpora de este modo como referencia en esta solicitud para describir totalmente el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formación del cocrystal de ácido adípico y flubendazol

A. Preparación de la nanosuspensión

Primero:

0,25 g Flubendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol),
0,4 g ácido adípico (un ácido dicarboxílico), y
0,0625 g Tween® 80 (un agente tensoactivo no iónico)
se dispersaron en 5 ml de agua desmineralizada. Después, se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada a 150 RPM. Después de ± 60 horas se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas con un tamaño de partícula medio de 304 ± 42 nm. Además, la nanosuspensión fue estable después de la dilución durante al menos 12 horas, como se evidencia en la parte B de este ejemplo.

B. Disponibilidad del sistema

Un volumen de la nanosuspensión obtenida en la parte A de este ejemplo, que corresponde con la dosis terapéutica de flubendazol, se diluyó con agua potable en un reservorio de agua potable usada para los cerdos. Se tomaron muestras en el reservorio y en los pezones 0, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas después de la adición de la suspensión al agua potable. La concentración de flubendazol en todas las muestras se determinó. La concentración de flubendazol en el reservorio de agua potable y los pezones sólo se redujo un 10% después de 12 horas. Después de 24 horas, la concentración de flubendazol disminuyó 15 y 45 % en el reservorio y los pezones, respectivamente.

Ejemplo 2: Formación del cocrystal de flubendazol y ácido adípico

Más aun en este ejemplo, se repitió la preparación del ejemplo 1, rindiendo una nanosuspensión con nanopartículas que tienen un tamaño de partícula medio de 182 ± 4 nm.

La nanosuspensión se diluyó a la dosis terapéutica en el agua potable. Las muestras se tomaron inmediatamente después de la dilución y a las 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dilución para medir el tamaño de partícula en función del tiempo. Un resumen de los resultados se da en la Tabla 2.

Tabla 2: Tamaño de la partícula en función del tiempo

Intervalo de tiempo (h)	Tamaño medio de partícula $\pm$ SD (nm)
0	182 ± 4
2	175 ± 5
4	190 ± 8
6	186 ± 5
8	193 ± 3
10	195 ± 2
12	199 ± 12
24	243 ± 8

Como se evidencia en la tabla 2, el tamaño medio de partícula de los nanocristales obtenidos permanece estable durante al menos 24 horas después de la dilución en el agua potable.

Ejemplo 3: Preparación de una nanosuspensión con ácido succínico y flubendazol

0,25 g flubendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol), 0,4 g de ácido succínico (un ácido dicarboxílico) y 0,0625 g de Tween® 80 (un agente tensioactivo no iónico) se dispersa en 5 ml de agua desmineralizada. Después se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada en 150 RPM. Después de ± 60 horas se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas tienen un tamaño de partícula medio de 207 ± 9 nm.

Ejemplo 4: Preparación de una nanosuspensión con fenbendazol y ácido succínico

0,25 g flubendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol), 0,4 g de ácido succínico (un ácido dicarboxílico) y 0,0625 g de Tween[®] 80 (un agente tensioactivo no iónico) se dispersa en 5 ml de agua desmineralizada. Después se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada en 150 RPM. Después de ± 60 horas se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas con un tamaño de partícula medio de 415 ± 48 nm.

Ejemplo 5: Preparación de una nanosuspensión con fenbendazol y ácido adípico

0,25 g flubendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol), 0,2 g de ácido succínico (un ácido dicarboxílico) y 0,0625 g de Tween[®] 80 (un agente tensioactivo no iónico) se dispersa en 5 ml de agua desmineralizada. Después se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada en 150 RPM. Después de ± 60 horas se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas con un tamaño de partícula medio de 435 ± 22 nm.

Ejemplo 6: Preparación de una nanosuspensión con ácido glutárico y flubendazol

0,25 g flubendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol), 0,4 g de ácido succínico (un ácido dicarboxílico) y 0,0625 g de Tween[®] 80 (un agente de tensión activa no iónico) se dispersa en 5 ml de agua desmineralizada. Después se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada en 150 RPM. Después de ± 60 horas, se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas tienen un tamaño de partícula medio de 494 ± 32 nm.

Ejemplo 7: Preparación de una nanosuspensión con fenbendazol y ácido maleico

0,25 g flubendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol), 0,2 g de ácido maleico (un ácido dicarboxílico) y 0,0625 g de Tween[®] 80 (un agente tensioactivo no iónico) se dispersa en 5 ml de agua desmineralizada. Después se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada en 150 RPM. Después de ± 60 horas, se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas tienen un tamaño de partícula medio de 506 ± 389 nm.

Ejemplo 8: Preparación de una nanosuspensión con fenbendazol y ácido glutárico

0,25 g de fenbendazol (antihelmíntico basado en bencimidazol), 0,2 g de ácido glutárico (un ácido dicarboxílico) y 0,0625 g de Tween[®] 80 (un agente de tensión activa no iónico) se dispersa en 5 ml de agua desmineralizada. Después se añadieron 30 g de perlas de zirconio (diámetro 0,5 mm).

Posteriormente, la suspensión se molió en un molino de rodillo con una velocidad fijada en 150 RPM. Después de ± 60 horas, se obtuvo una nanosuspensión acuosa, dichas nanopartículas tienen un tamaño de partícula medio de 764 ± 168 nm.

Ejemplo 9: Secado por aspersión de la suspensión

5g de manitol se añadió a una suspensión de 50 ml que contiene 700mg de flubendazol 1,2g de ácido adípico y 125mg de Tween 80. Después la suspensión se secó por aspersión a una temperatura de entrada de 120°C y una temperatura de salida de 54°C .

Reivindicaciones

- 5 1. Una suspensión farmacéutica que comprende un tensioactivo y cocristales de tamaño nanométrico de al menos un ingrediente activo y al menos un ácido dicarboxílico.
2. La suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho ingrediente activo es un fármaco escasamente soluble en agua.
- 10 3. La suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho fármaco escasamente soluble en agua es un antihelmíntico; particularmente un antihelmíntico basado en bencimidazol.
- 15 4. La suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el antihelmíntico basado en bencimidazol se selecciona de la lista consistente de albendazol, mebendazol, tiabendazol, fenbendazol, febantel, oxfendazol, triclabendazol y flubendazol; particularmente flubendazol.
- 20 5. La suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho ácido dicarboxílico se selecciona del grupo consistente de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido undecanodióico, ácido dodecanodióico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido glutacónico, ácido traumático y ácido mucónico; particularmente ácido adípico.
- 25 6. La suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tensioactivo se selecciona de la lista consistente de SDS (dodecil sulfato de sodio), docusato, poloxámeros, Triton X-100, Tween 20, y Tween 80; particularmente Tween-80.
- 30 7. La suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende cocristales de tamaño nanométrico de flubendazol y ácido adípico.
8. La suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los cocristales de tamaño nanométrico tienen un diámetro promedio de menos de 1µm.
- 35 9. Una composición farmacéutica obtenida mediante el secado de la suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 40 10. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para usar como una medicina humana o veterinaria.
11. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para usar en el tratamiento de infecciones parasitarias en un sujeto.
- 45 12. Uso de un ácido dicarboxílico y un agente tensioactivo para la fabricación de una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9.
13. La suspensión farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 11; en donde el sujeto se selecciona de la lista que comprende los seres humanos, cerdos, aves de corral, vaca, oveja; particularmente cerdos y aves de corral.
- 50 14. Un método para preparar una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; dicho método comprende:
a. dispersar al menos un ingrediente activo, al menos un ácido dicarboxílico, y un tensioactivo en agua, y
b. moler dicha dispersión.
- 55 15. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9; dicho método comprende:
a. dispersar al menos un ingrediente activo, al menos un ácido dicarboxílico, y un tensioactivo en agua, y
b. moler dicha dispersión, y
c. secar la suspensión farmacéutica.
- 60