

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 469**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2014 PCT/EP2014/058608**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2014 E 14720126 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2988739**

54 Título: **Formulación que contiene clorhidrato de guanfacina de liberación prolongada**

30 Prioridad:

26.04.2013 EP 13165512

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

11.12.2018

73 Titular/es:

**SALMON PHARMA GMBH (100.0%)
St. Jakobs-Str. 90
4002 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**TUERELI, AKIF EMRE;
BAUMSTUEMMLER, BERND y
AMMER, RICHARD**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 693 469 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

Formulación que contiene clorhidrato de guanfacina de liberación prolongada

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende guanfacina o una sal de la misma en forma de nanopartícula y al menos un agente liberación prolongada no dependiente del pH. La presente invención está dirigida además a un procedimiento de producción de dichas nanopartículas y a nanopartículas obtenidas mediante este procedimiento.

Antecedentes de la invención

El clorhidrato de guanfacina tiene una solubilidad dependiente de pH, siendo más soluble con valores de pH bajos que con valores de pH altos. La velocidad de la disolución de la sustancia está directamente relacionada con la solubilidad de esta sustancia en el medio determinado. En el caso de fármacos básicos, tales como clorhidrato de guanfacina, la velocidad de disolución es, de este modo, más elevada a valores de pH bajos en comparación con valores de pH altos. En caso de una formulación de liberación prolongada o extendida esta característica del API no es deseada debido al hecho de que la velocidad de liberación de fármaco será más alta en partes superiores del tracto gastrointestinal que en segmentos inferiores del tracto gastrointestinal donde el pH es más alto. Se puede observar claramente esta situación *in vivo* en estudios de disolución donde la velocidad de liberación del fármaco es más alto en un medio de pH bajo, tal como medio de HCl 1,2, que en una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8.

En tales casos, no se puede mantener la liberación prolongada, ya que la mayoría de los API se disolverán en el estómago a una velocidad más alta en comparación con los intestinos dando lugar a niveles en plasma máximos en etapas muy tempranas de absorción que disminuye a medida que la formulación llega a los intestinos.

Se describieron previamente diferentes formulaciones de liberación prolongada de clorhidrato de guanfacina en la solicitudes de patente de Estados Unidos 5,854,290; 6,287,599; 6,811,794, donde la liberación dependiente de pH de guanfacina se modificaba usando un polímero dependiente de pH y un ácido en las formulaciones de liberación prolongada. Se utilizó un polímero dependiente de pH para limitar la disolución de la formulación de liberación prolongada donde se utilizó un ácido para crear un micromedio de pH para mejorar la disolución de clorhidrato de guanfacina en medio básico. Sin embargo, la disolución en medio ácido aún era superior que la disolución de comprimidos de liberación prolongada en un medio básico.

El documento US 2011/0262496 se refiere a formulaciones de terapia de fármacos para reducir los efectos secundarios asociados a un agente terapéutico. En algunas realizaciones, el documento US 2011/0262496 proporciona una disminución en los efectos secundarios relacionados con dieta y sueño asociados con un agente terapéutico. La formulación puede estar en forma de una nanopartícula que tiene un diámetro promedio de 100-500 nm. Las nanopartículas se obtienen mediante molido durante varias horas.

El documento US 2003/0152622 está dirigido a una forma de dosificación de fármaco retentivo gástrico, erosionable, para liberar un agente farmacológicamente activo al estómago, el duodeno y el intestino delgado superior de un paciente, comprendiendo la forma de dosificación el agente farmacológicamente activo incorporado en una matriz de al menos un polímero hidrófilo biocompatible que (a) se hincha en presencia de agua en el fluido gástrico de tal modo que el tamaño de la forma de dosificación aumenta suficientemente para proporcionar retención gástrica en el estómago de un paciente en el que se ha inducido el modo de administración, (b) se erosiona gradualmente dentro del tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo determinable, y (c) libera el agente activo durante el periodo de tiempo determinable.

Características de la invención

Un objetivo subyacente de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende guanfacina o una forma de sal que proporciona una disolución disminuida de guanfacina o una forma de sal en un medio ácido (estómago), una disolución aumentada en medio básico (intestinos) y, de este modo, un comportamiento de disolución más independiente del pH.

En la presente invención se realizó una disolución independiente de pH de guanfacina a través de formulaciones de nanopartículas que contienen guanfacina.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende guanfacina o una sal de la misma y al menos un agente liberación prolongada no dependiente del pH, en la que la guanfacina o una sal de la misma se incorpora en nanopartículas que tienen un tamaño de 70-1000 nm y/o tienen un índice de polidispersidad de $\leq 0,5$ de acuerdo con reivindicación 1. Según el segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma

según la reivindicación 6, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla fluida de guanfacina o una sal de la misma con un disolvente; y un fluido no disolvente;
- b) precipitar nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma mediante el choque de corrientes de fluidos de la mezcla fluida y el no disolvente; y
- c) aislar las nanopartículas como una suspensión de nanopartículas.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona nanopartículas obtenibles mediante el procedimiento descrito anteriormente.

En la presente invención se usan nanopartículas que tienen un tamaño de partícula disminuido y una proporción aumentada de área superficial con respecto a volumen que altera drásticamente algunas de las propiedades biológicas y fisicoquímicas de aquellas partículas en comparación con sus homólogas más grandes. La velocidad de disolución y la solubilidad se incrementan como resultado de una proporción aumentada de área superficial con respecto a volumen independientemente del valor pH. Estas nanopartículas son por tanto adecuadas para administración oral de clorhidrato de guanfacina.

Además, la presente invención describe procedimientos para producir nanopartículas que comprenden clorhidrato de guanfacina, mientras simultáneamente estabilizan éstas con cualquiera de uno o más excipientes, aditivos o modificadores de superficie suplementarios aprobados farmacéuticamente, con un tamaño de partícula resultante de hasta aproximadamente 1000 nm con un índice de polidispersidad $\leq 0,5$. Las nanopartículas de clorhidrato de guanfacina pueden formularse como formas de dosificación de liberación prolongada al comprender al menos un agente de liberación prolongada no dependiente del pH.

En un aspecto particularmente preferido de la presente invención, la guanfacina (o sal de la misma) está presente en forma compleja donde la solubilidad de la guanfacina en un medio ácido o en el estómago disminuye debido a su complejación. Además, las nanopartículas preparadas a partir de este complejo incrementan la disolución de guanfacina en medio básico que corresponde a las condiciones intestinales, proporcionando por tanto el perfil de liberación deseado.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Efecto de los parámetros del proceso de nanoprecipitación de temperatura, presión y caudal en el tamaño de partícula (Visualización de la tabla 7)

Figura 2: Medición del tamaño de partícula de ejemplo usando un medidor de partículas Malvern de nanopartículas de clorhidrato de guanfacina producidas con la estrategia 3 (véase más adelante), que muestra un tamaño de partícula promedio de 162,6 nm y un Índice de Polidispersidad (PDI) de 0,05.

Figura 3: Comparación de liberación de clorhidrato de guanfacina [%] de formulaciones de nanopartículas y API en bruto (tampón fosfato pH 6,8 + 0,5% Tween 80)

Figura 4: Velocidades de disolución promedio de clorhidrato de guanfacina de las formulaciones de liberación prolongada en tampón a pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n=6).

Figura 5: Velocidades de disolución promedio de clorhidrato de guanfacina de las formulaciones de liberación prolongada T2 y la referencia en tampón a pH 2,2. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n=6).

Figura 6: Velocidades de disolución promedio de 4 mg de Intuniv® en tampón a pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n=3).

Figura 7: Velocidades de disolución promedio de 3,5 mg de T2 en tampón a pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n=3).

Figura 8: Velocidades de disolución promedio de 3,0 mg de T2 en tampón a pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n=3).

Figura 9: Velocidades de disolución promedio de 2,5 mg de T2 en tampón a pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n=3).

La figura 10 representa los valores de t_{max} medianos para 4 mg de medicación de referencia y 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg de formulaciones de prueba T2.

La figura 11 muestra los valores de C_{max} medianos para 4 mg de medicación de referencia y 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg de formulaciones de prueba T2.

La figura 12 enseña los valores de AUC (0- ∞) medianos para 4 mg de medicación de referencia y 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg de formulaciones de prueba T2.

La figura 13 muestra la biodisponibilidad relativa de 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg de formulaciones de prueba T2 en comparación con 4 mg de medicación de referencia.

Figura 14: Perfiles de KP medianos superpuestos normalizados a la C_{max} específica de grupo.

Figuras 15 y 16: Diagramas de flujo del proceso de producción del Ejemplo 6.

Figuras 17 y 18: Diagramas de flujo del proceso de producción del Ejemplo 9.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5 En el presente documento, el término “sal” significa una “sal farmacéuticamente aceptable” refiriéndose a derivados de los compuestos divulgados, en la que el compuesto parental es modificado mediante la producción de sales del mismo. Por ejemplo, dichas sales convencionales incluyen, pero no están limitadas a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, por nombrar algunos. El clorhidrato de guanfacina es particularmente preferido.

10 Un agente de liberación prolongada “no dependiente del pH” es aquel que permite una liberación de guanfacina o una sal de la misma de una manera dependiente del tiempo, sustancialmente independiente del pH del medio. Tal como se utilizado en esta memoria y las reivindicaciones adjuntas, el término “liberación prolongada”, cuando se aplica a formulaciones de fármacos, tiene el significado atribuido a ellos en “Remington, The Science and Practice of Pharmacy”, 22^a Ed., Pharmaceutical Press, (2012). Los sistemas de fármacos de liberación prolongada incluyen cualquier sistema de administración de fármacos que consiga la liberación lenta del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado e incluye los sistemas de liberación controlada y prolongada. Si dicho sistema de liberación prolongada es efectivo para mantener sustancialmente niveles constantes de fármaco en la sangre o tejido diana, es considerado un sistema de administración de fármacos de liberación controlada. Si, sin embargo, un sistema de administración de fármacos es incapaz de alcanzar niveles de fármaco en tejido o sangre sustancialmente constantes, pero aun así alarga la duración de acción de un fármaco más de lo conseguido mediante la administración convencional, se considera un sistema de administración prolongado.

25 Las nanopartículas de la presente invención se definen por su tamaño de aproximadamente 70 hasta aproximadamente 1.000 nm, por consiguiente, perteneciendo a la categoría de nanopartículas “finas” de acuerdo con definiciones estándares. Su tamaño se define como su diámetro determinado mediante procedimientos adecuados, por ejemplo, utilizando dispersión de luz dinámica (por ejemplo, usando un Malvern Zetasizer).

30 El término “mezcla fluida”, tal como se utiliza en el presente documento, indica una mezcla de guanfacina o una sal de la misma y un disolvente. Un disolvente en el presente documento es cualquier tipo de sustancia fluida que es capaz de disolver el API.

Aunque el término “fluido” tal como se utiliza en la presente memoria incluye líquidos, gases y plasmas de acuerdo con la definición estándar, normalmente significa una sustancia que es líquida a temperatura ambiente (21°C).

35 El término “no solvente” de acuerdo con la presente invención describe cualquier sustancia fluida que es capaz de precipitar nanopartículas que contienen guanfacina mediante el choque de una corriente fluida de las mismas con una corriente fluida de la mezcla fluida. Por lo tanto, un “no disolvente” en el significado de la presente invención no debe interpretarse restringidamente, por ejemplo, como una sustancia en la que la guanfacina o una sal de la misma sean insolubles.

40 El “índice de polidispersidad” (PDI) es un parámetro para definir la distribución del tamaño de partícula de las nanopartículas obtenidas de mediciones de dispersión de luz dinámica (DSL). Tal como se ha mencionado anteriormente, el PDI puede medirse usando un Malvern Zetasizer de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cuanto más pequeño es el valor de PDI, más bajo es el grado de distribución de tamaño de partícula. Generalmente, el índice de polidispersidad PDI se usa como el grado de distribución del tamaño de partícula. De este modo, las partículas/suspensiones de partículas pueden dividirse generalmente en entidades monodispersas y polidispersas. Para partículas/suspensiones monodispersas, por ejemplo, homogéneas, se proporciona una distribución estrecha de tamaño de partícula. Para partículas/suspensiones polidispersas, los tamaños de partícula varían considerablemente. Tanto el tamaño de partícula como el PDI son factores importantes que afectan a la velocidad de disolución de sustancias particulares, por ejemplo, principios activos farmacéuticos. Por consiguiente, la comparación de disolución de 2 poblaciones de nanopartículas de un API con tamaños de partícula promedio comparables, pero PDI significativamente diferente, podría dar lugar a un cambio significativo en el comportamiento de disolución de aquellas nanopartículas, con una disolución más lenta para las nanopartículas con PDI más alto y una disolución más rápida para las nanopartículas con un PDI más bajo. Por consiguiente, el PDI puede afectar, además de al tamaño de partícula, a la calidad de productos en nanopartículas.

Todos los porcentajes usados en este documento son porcentajes en peso a menos que se indique lo contrario.

60 Un elemento central de la presente invención es la preparación de nanopartículas de guanfacina. Las nanopartículas de guanfacina se producen utilizando metodología diferente, pero utilizando la solubilidad dependiente del pH de clorhidrato de guanfacina.

Estrategia de precipitación 1

65 En la primera estrategia, el clorhidrato de guanfacina con una concentración de 1-12 mg/ml, preferiblemente entre 4-8 mg/ml, se disuelve en un disolvente orgánico, tal como, pero no limitado a, metanol, etanol o isopropanol en

presencia de agentes estabilizantes, tales como, pero no limitado a, Plasdane K90, Plasdane S630, Plasdane K12, Plasdane K25, Carbopol 980, Pluronic F68, Brij 35, Chremophor A25 con una concentración de 0,1-20 mg/ml, preferiblemente 0,1-0,6 mg/ml. La precipitación se realizó frente a una solución básica, tal como, pero no limitado a, soluciones de KOH o NaOH con molaridades entre 0,001 y 0,5, preferiblemente entre 0,1 y 0,2. Además, también se incluyeron agentes estabilizantes en solución básica, tales como, pero no limitado a, Plasdane K90, Plasdane S630, Plasdane K12, Plasdane K25, Carbopol 980, Pluronic F68, Brij 35, Chremophor A25, con una concentración de 0,1-20 mg/ml, preferiblemente 0,1-0,6 mg/ml.

Estrategia de precipitación 2

En la segunda estrategia, el clorhidrato de guanfacina con una concentración de 1-30 mg/ml, preferiblemente entre 15 y 25 mg/ml, se disolvió en una solución ácida que se denomina como disolvente, tal como, pero no limitado a, solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico con un valor de pH de 1-3,5, preferiblemente 2-3, en presencia de agentes estabilizantes, tales como, pero no limitado a, Plasdane K90, Plasdane S630, Plasdane K12, Plasdane K25, Carbopol 980, Pluronic F68, Brij 35, Chremophor A25, con una concentración de 0,1-50 mg/ml, preferiblemente 30-40 mg/ml. La precipitación se realizó frente a una solución ácida que se denomina como no disolvente, tal como, pero no limitado a, solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico con un valor de pH de 1-3,5, preferiblemente 2-3, en presencia de SDS con una concentración de 1-20 mg/ml, preferiblemente 4-8 mg/ml.

Estrategia de formación de complejos

Como tercera estrategia y más preferida, las nanopartículas se prepararon a partir de un complejo con un proceso de 2 etapas. En primer lugar, se formó el complejo dando lugar a micropartículas de API y agente complejante. En una segunda etapa, estas micropartículas se volvieron a disolver en un disolvente adecuado y se precipitaron frente a un no disolvente como nanopartículas.

El complejo se realiza por ejemplo con la precipitación de la solución de clorhidrato de guanfacina, que se denomina como disolvente, en medios ácidos, tales como, pero no limitado a, una solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico con un valor de pH de 1-3,5, preferiblemente 2-3 con una concentración de 15-120 mg/ml, preferiblemente entre 75-100 mg/ml sin ningún agente estabilizante, frente a una solución ácida que se denomina como no disolvente, tal como, pero no limitado a, una solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico con un valor de pH de 1-3,5, preferiblemente 2-3, en presencia de SDS con una concentración de 15-120 mg/ml, preferiblemente 75-100 mg/ml sin ningún agente estabilizante. El complejo formado se filtró y se secó a 40°C, seguido de un proceso de tamizado. En la segunda etapa, el complejo de micropartículas se disolvió en un disolvente orgánico, tal como, pero no limitado a, metanol, etanol o isopropanol, con una concentración de 5-100 mg/ml, preferiblemente 75-100 mg/ml y se precipitó frente a una solución ácida, tal como, pero no limitado a, una solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico con un valor de pH de 1-3,5, preferiblemente 2-3, obteniendo así nanopartículas estables.

En resumen, el proceso para la fabricación de las nanopartículas de guanfacina de acuerdo con la tercera estrategia comprende las etapas de:

- a) proporcionar una solución ácida de guanfacina o una sal de la misma;
- b) proporcionar una solución ácida adicional, que contiene un agente formador de complejos, como un "no disolvente";
- c) precipitar y aislar un complejo de guanfacina a partir de estas soluciones;
- d) disolver el complejo en un disolvente orgánico adecuado formando así una solución orgánica; y
- e) precipitar las nanopartículas a partir de la solución orgánica y una solución ácida adicional como un "no disolvente".

La relación molar de guanfacina:agente complejante preferiblemente es de aproximadamente 1:1. "Aproximadamente" significa un intervalo de $\pm 20\%$.

Se prefiere el uso de clorhidrato de guanfacina como una sal de guanfacina y de SDS como agente complejante.

El complejo de guanfacina que se forma en presencia del agente complejante, tal como SDS, mostró una mayor solubilidad en disolventes orgánicos que permiten la preparación de suspensiones de nanopartículas estables con altas concentraciones. Por lo tanto, este proceso proporciona una capacidad de producción mucho más alta del proceso de fabricación en comparación con las estrategias de la técnica anterior que utilizan procesos de molienda que consumen tiempo y trabajo para la preparación de las nanopartículas.

Como se indica anteriormente, la presente invención, según un primer aspecto, proporciona una composición farmacéutica que comprende guanfacina o una sal de la misma y al menos un agente de liberación prolongada no dependiente del pH, en la que la guanfacina o una sal de la misma se incorpora en nanopartículas que tienen un tamaño de 70 - 1000 nm y/o que tiene un índice de polidispersidad de $\leq 0,5$.

Un intervalo de tamaños preferido de las nanopartículas de la presente invención es de 100 - 500 nm.

Es un requisito importante de las nanopartículas según la invención que su índice de polidispersidad sea $\leq 0,5$. Esto garantiza la distribución homogénea y la calidad de las nanopartículas y asegura una biodisponibilidad oral fiable y predecible.

En una realización preferida de la invención, la sal de guanfacina es clorhidrato de guanfacina, preferiblemente en forma compleja. El complejo se puede realizar con cualquier tensioactivo cargado negativamente farmacéuticamente aceptable y polímero o sales del mismo. El complejo preferiblemente se proporciona con dodecilsulfato de sodio (SDS) o desoxicolato de sodio.

Además, dichas nanopartículas de clorhidrato de guanfacina se formulan a formas de dosificación de liberación prolongada utilizando polímeros de liberación prolongada independientes del pH y otros excipientes farmacéuticamente aceptados, tales como agentes de carga, agentes de deslizamiento, lubricantes, agentes aglutinantes.

Los polímeros de liberación prolongada independientes del pH pueden ser una o más de gomas de carbohidrato, sales de ácido poliurónico, éteres de celulosa, polímeros de ácido acrílico y sus mezclas. Las gomas de carbohidrato pueden ser uno o más de goma de xantano, goma tragacanto, goma karaya, goma guar, acacia, gellan y goma de algarroba. Las sales de ácido poliurónico pueden ser uno o más de alginato de sodio, alginato de potasio y alginato de amonio. Los éteres de celulosa pueden ser uno o más de etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa e hidroxietil celulosa. El polímero acrílico puede ser uno o ambos de polímero poliacrílico y polímero de carboxivinilo. Los polímeros de liberación prolongada independientes del pH más preferidos son etilcelulosa y HPMC.

El polímero de liberación prolongada estará presente en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60%, preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 40% en peso basado en el peso total de las nanopartículas secas.

Los agentes de carga incluyen, pero no se limitan a, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa de madera, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, fosfato de calcio, azúcar, dextrosa, manitol, sorbitol o mezclas de dos o más de los mismos. El agente de carga estará presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 85% en peso.

Los antiadherentes, agentes de deslizamiento o lubricantes incluyen, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, sílice fumada (micronizada), polietilenglicoles, tensioactivos, ceras, ácido esteárico, sales de ácido esteárico, derivados de ácido esteárico, almidón, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, acetato de sodio, leucina, PEG-4000 y laurilsulfato de magnesio. Estos agentes estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 1 a 90%, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 85% en peso.

Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a acacia, tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidones, celulosas, ácido algínico y sales de ácido algínico, silicato de magnesio y aluminio, PEG, goma guar, ácidos de polisacáridos, bentonitas, povidona. Estos agentes estarán presentes en una cantidad de 0,5% a aproximadamente 15%, más preferiblemente de 1% a aproximadamente 10% en peso.

En un segundo aspecto, la presente invención comprende un procedimiento de producción de nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla fluida de guanfacina o una sal de la misma con un disolvente; y un no disolvente fluido;
- b) precipitar las nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma mediante el choque de corrientes de fluidos de la mezcla fluida y el no disolvente; y
- c) aislar las nanopartículas como una suspensión de nanopartículas.

La etapa final de aislar las nanopartículas puede implicar la evaporación del disolvente/no disolvente, preferiblemente bajo vacío.

Los procedimientos de la presente invención por lo tanto preferiblemente incluyen la precipitación controlada con disolvente/no disolvente, en la que las corrientes de disolvente y no disolvente chocan como chorros de contacto con una velocidad elevada de más de 1 m/s, donde el número Reynold es mayor que 500. La velocidad, en una realización, puede ser mayor que 50 m/s también. Cabe indicar que la velocidad indicada anteriormente es la velocidad de cada una de las corrientes de choque, es decir, la corriente de fluido de la mezcla fluida y la corriente de fluido del no disolvente tienen esta velocidad.

El disolvente y no disolvente preferiblemente se pulverizan a través de boquillas por lo general más pequeñas que 1000 μm (por ejemplo menor que 500 μm o 300 μm) con presiones de más de 1 bar. Las presiones de más de 10 bar e incluso más de 50 bar también son adecuadas. La presión puede ser regulada por reguladores de presión.

Las dos corrientes chocan en un reactor, donde tiene lugar una mezcla muy rápida. Los tiempos de mezcla generalmente están por debajo de 1 milisegundo, preferiblemente por debajo de 0,5 milisegundos y aún más preferiblemente por debajo de 0,1 milisegundos. Los caudales de las corrientes de disolvente y no disolvente pueden llegar a más de 600 l/hora. Por lo tanto, los dos chorros (o corrientes) de contacto chocan en el reactor donde tiene lugar la precipitación formando estructuras de tipo disco dependiendo de la geometría del reactor.

El tiempo de mezclado se ajusta como un derivado del caudal, cuanto mayor es el caudal, menor será el tiempo de mezcla. La mezcla se realiza en el estado molecular. En el reactor, donde chocan las corrientes de fluido, se forman dos placas a causa de las corrientes paralelas que fluyen una contra la otra. A continuación, comienza el proceso de difusión de disolvente a no disolvente y al final de esta difusión, se ha completado la mezcla. Este período de tiempo se puede controlar con el caudal y también la presión del gas. Este tipo de mezcla se obtiene preferiblemente con un reactor denominado de microchorro, ya que su estructura permite la colisión de dos corrientes en una cámara libre con gas de manera que el tamaño de partícula puede controlarse.

Los términos "reactor de precipitación" o "reactor de microchorro" incluyen todas las geometrías que se definen en la patente EP 1 165 224 A1 (= WO 0061275 A2). El contenido de esta solicitud de patente se incorpora en este documento por referencia. El documento EP 1 165 224 A1 proporciona un sistema para la iniciación de procesos químicos o físicos, incluyendo al menos dos medios líquidos a inyectar por medio de bombas, preferiblemente bombas de alta presión, en una cámara del reactor cerrada por una carcasa del reactor y sobre un punto de colisión común, siendo cada medio inyectado a través de una boquilla. A través de una abertura en la cámara del reactor se introduce un gas, un líquido que se evapora, un líquido de refrigeración o un gas de refrigeración a fin de mantener la atmósfera de gas en el interior del reactor, en particular en el punto de colisión de los chorros de líquido, y para enfriar los productos resultantes. Los productos resultantes y el exceso de gas se eliminan de la carcasa del reactor a través de una abertura adicional mediante presión positiva en el lado de entrada de gas o presión negativa en el lado de descarga del producto y el gas.

Tal como se mencionó anteriormente, hay varias estrategias para la formación de la nanopartícula que comprende la formulación farmacéutica de la presente invención:

En una primera estrategia, el disolvente (para disolver guanfacina o una sal de la misma) se selecciona de disolventes orgánicos, tales como, pero no limitado a, metanol, etanol, t-butanol, acetona o mezclas de los mismos. A continuación, el no disolvente se selecciona de un disolvente acuoso alcalino, preferiblemente, pero no limitada a, soluciones acuosas de NaOH o KOH.

En una segunda estrategia, el disolvente es un disolvente acuoso ácido, es decir, una solución acuosa de, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, preferiblemente, ácido cítrico. En este caso, el no disolvente es así también un disolvente acuoso ácido, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, preferiblemente ácido cítrico.

En una tercera y preferida estrategia, la guanfacina o una sal de la misma se compleja antes de la formación de nanopartículas. Esto se realiza en concordancia con las explicaciones anteriores, es decir, en un proceso de 2 etapas. En una primera etapa, el complejo se forma por precipitación de una solución ácida de guanfacina (o una sal de la misma) y un agente complejante, tal como SDS, frente a una solución ácida adicional. La relación molar de guanfacina a SDS preferiblemente es de aproximadamente 1:1. Ambas soluciones ácidas pueden ser una solución acuosa de, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, sin embargo, se prefiere el uso de ácido cítrico.

La solución acuosa es por lo general entre 1-5% en peso. Los mejores resultados se han logrado a una concentración de aproximadamente el 2% en peso. El complejo así formado se aísla a continuación y se utiliza posteriormente en la segunda etapa. La segunda etapa incluye disolver el complejo en un disolvente orgánico, tal como, pero no limitado a, metanol, etanol, isopropanol, o acetona y precipitar las nanopartículas frente a una solución acuosa de, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico.

Las nanopartículas formadas de esta manera a continuación se procesan adicionalmente en la formulación farmacéutica final. Esto en primer lugar implica mezclar la suspensión de nanopartículas obtenida con una solución de aglutinante en agua y granularlas sobre un polímero no dependiente del pH, tal como etil celulosa y/o HPMC. También se pueden añadir aquí uno o más de los otros excipientes mencionados anteriormente. Los granulados finales se pueden procesar a continuación en la forma de dosificación final, tal como en cápsulas, comprimidos, etc. de acuerdo con procedimientos estándar de tecnología farmacéutica. Se hace referencia a los procedimientos descritos, por ejemplo, en "Remington, The Science and Practice of Pharmacy", 22a Ed., Pharmaceutical Press, (2012). Las nanopartículas pueden así diseñarse para ser utilizadas en una variedad de diferentes composiciones y formulaciones farmacéuticas, tales como la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas o suspensiones, la administración pulmonar y nasal, la administración tópica en forma de emulsiones, ungüentos y cremas, y la administración parenteral como suspensiones, microemulsiones o como depósito. La administración oral es la más preferida.

En una realización adicional, las mezclas fluidas de guanfacina o sales de la misma con un disolvente y/o el no

disolvente contienen uno o más principios farmacéuticos activos (API) adicionales y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la relación de volumen de los líquidos del disolvente y no disolvente está entre 1:1 y 1:2.

La presente solicitud se describe ahora en más detalle mediante los siguientes Ejemplos. Sin embargo, cabe indicar que los ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no se deben interpretar para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Se disolvieron clorhidrato de guanfacina y Pluronic F68 en MeOH con una concentración de 6 mg/ml y 0,4 mg/ml, respectivamente, y se nanoprecipitó frente a una solución 0,1 N de KOH que contiene PVP. La suspensión obtenida estaba compuesta de nanopartículas atrapadas en la matriz de polímero de PVP con un tamaño de partícula superior a 1 μm y esas micropartículas eran estables y monodispersadas (PDI <0,250). En este caso, el disolvente y no disolvente se bombearon con un caudal de 50 ml/min a 35°C y con una presión de gas inerte de 0,2 bar. Las micropartículas obtenidas se filtraron y se secaron. Los análisis de ensayo basados en HPLC han mostrado un contenido del 99,6% de clorhidrato de guanfacina.

Ejemplo 2

Con el fin de evitar los problemas que surgen de la naturaleza hidrófila del clorhidrato de guanfacina, se empleó el procedimiento del contraión (formación del complejo). En el procedimiento del contraión, una sustancia fármaco monovalente forma un complejo auto-ensamblado con SDS cargado monovalente.

Durante los estudios de optimización, se investigaron las concentraciones de SDS y clorhidrato de guanfacina (2,5 - 120 mg/ml), tipo (HCl, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico) y el pH del medio ácido (pH 1,2 a 3,5) y la presencia de estabilizadores (Plasdone K90, Plasdone S630, Plasdone K12, Plasdone K25, Carbopol 980, Pluronic F68, Brij 35, Chremophor A25) y el caudal (1-50 ml/min).

Cuando se emplearon 6 mg/ml de SDS, el complejo formado se estabilizó con éxito mediante el uso de 40 mg/ml de Plasdone K25 que se disolvió en 20 mg/ml de clorhidrato de guanfacina que contiene una solución ácido cítrico al 5% en peso. Se forman nanopartículas estables debido a las fuerzas colombinas. Para preparar estas nanopartículas se utilizó un caudal de 50 ml/min para disolvente y no disolvente a 35°C con una presión de gas inerte de 0,2 bar.

Ejemplo 3

Como la última y más preferida estrategia, se prepararon nanopartículas a partir de un complejo con un proceso de 2 etapas. Básicamente se formó primero un complejo de micropartículas. El complejo de micropartículas se secó y se volvió a disolver en el disolvente y se precipitó frente a un no disolvente como nanopartículas.

Los estudios de optimización revelaron que en ausencia de estabilizadores, el complejo formado muestra un carácter relativamente lipófilo y el complejo no era soluble en agua o a valores de pH bajos. Estas características poseídas por el complejo de clorhidrato de guanfacina:SDS se investigaron adicionalmente a fin de optimizar las nanopartículas preparadas. Se eligieron la relación molar de clorhidrato de guanfacina:SDS, caudal, temperatura, pH del medio y la temperatura de secado como parámetros críticos. Se investigaron los efectos de los parámetros independientes sobre el rendimiento de la formación del complejo (en base al clorhidrato de guanfacina).

En los experimentos siguientes, se ajustó la concentración de clorhidrato de guanfacina a 10%, lo que depende de la solubilidad de guanfacina en medios acuosos con un pH bajo.

Las formaciones de complejos se llevaron a cabo a diferentes relaciones molares de SDS y clorhidrato de guanfacina con el fin de optimizar la cantidad de SDS requerida para formar un complejo estable con clorhidrato de guanfacina. La formación del complejo se realizó utilizando un reactor de microchorro y el sistema de disolvente/no disolvente se administró a caudales iguales de 50 ml/min. No se utilizó ningún suministro de nitrógeno durante el proceso y la temperatura se ajustó a 35°C. Después de la preparación, el complejo se filtró y se secó.

Entre los experimentos realizados a relaciones molares de 0,5:1, 0,75:1,0, 1:1, 1:1,5 y 1:2, se determinó la relación 1:1 de clorhidrato de guanfacina:SDS como la más eficaz. A relaciones inferiores (0,5:1,0 y 0,75:1,0) se observó la formación de complejos turbios, sin embargo los rendimientos de formación de complejos fueron bajos (39,2% y 68%, respectivamente). Por otra parte, a relaciones más altas (<1:1,5 y 1:2) se formaron agregados de tipo perla de complejo y los rendimientos de la formación de complejo fueron bajos también (56,4% y 62,5%, respectivamente). El rendimiento de la formación del complejo fue del 98,2% cuando se utilizaron moles equivalentes de clorhidrato de guanfacina y SDS (1:1), lo cual es probablemente debido a la prevención del exceso de cantidades de sustancia de fármaco libre o SDS.

Tabla 1: Efecto de la relación molar de clorhidrato de guanfacina:SDS en la formación del complejo

	Relación [mol:mol]	Rendimiento basado en clorhidrato de guanfacina [%]
1	0,5:1	39,2
2	0,75:1	68,0
3	1:1	98,2
4	1:1,5	56,4
5	1:2	62,5

5 Dado que el clorhidrato de guanfacina muestra características de solubilidad dependientes del pH, se ha investigado el efecto del pH sobre la formación del complejo. Se disolvieron concentraciones iguales (10%) de clorhidrato de guanfacina y SDS en diferentes concentraciones de soluciones de ácido cítrico y se comparó el rendimiento. La formación del complejo se realizó con un reactor de microchorro y se suministró el sistema de disolvente/no disolvente a caudales iguales de 50 ml/min a 35°C. No se utilizó el suministro de nitrógeno durante el proceso. Después de la preparación, el complejo se filtró y se secó. Los complejos obtenidos se evaluaron en 10 medios del rendimiento del complejo. Aunque los rendimientos no diferían drásticamente, y no se observó degradación en función de la concentración de ácido cítrico, se eligió ácido cítrico al 2% como la concentración de trabajo, ya que se obtuvieron mejores rendimientos a esa concentración.

15 Tabla 2: Efecto de la concentración de ácido cítrico (pH) en la formación del complejo

	Concentración de ácido cítrico [% en peso]	Rendimiento basado en clorhidrato de guanfacina [% en peso]
1	1%	98,4
2	2%	98,8
3	3%	98,2
4	4%	96,4
5	5%	96,5

20 Se investigó también el efecto del caudal en la formación del complejo. La formación del complejo se realizó con un MJR y se suministraron sistemas equivalentes concentrados de disolvente/no disolvente a caudales iguales (que oscilan entre 5 y 50 ml/min) con el fin de garantizar una relación molar 1:1. No se utilizó ningún suministro de nitrógeno durante el proceso con el fin de evitar la formación de espuma derivada del bombeo de solución de SDS a caudales elevados. La temperatura se ajustó a 35°C. Después de la preparación, el complejo se filtró y se secó. Estudios de optimización han demostrado que el caudal que se utiliza para suministrar el sistema de 25 disolvente/no disolvente no tuvo ningún efecto sobre las propiedades o el rendimiento en la formación del complejo, tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Efecto del caudal en la formación del complejo

	Caudal del sistema con disolventes [ml/min]	Caudal del sistema con no disolventes [ml/min]	Rendimiento basado en clorhidrato de guanfacina [% en peso]
1	5,0	5,0	98,2
2	10,0	10,0	98,6
3	25,0	25,0	98,2
4	50,0	50,0	98,3

30 Se investigó el efecto de la temperatura sobre la formación del complejo en un intervalo de temperaturas de 25-45°C. La formación del complejo se realizó con MJR y se suministraron sistemas equivalentes concentrados de disolvente/no disolvente a 50 ml/min y no se utilizó gas nitrógeno, tal como se definió anteriormente. Los estudios han demostrado que la temperatura del sistema no tuvo efecto sobre la formación de complejos (Tabla 4). Con el fin de evitar el consumo de energía y una etapa de calentamiento adicional durante la preparación del complejo que se 35 requeriría a temperaturas elevadas, la temperatura del sistema se elige como 25°C.

Tabla 4: Efecto de la temperatura en la formación del complejo

	Temperatura	Caudal del sistema con disolventes/no disolventes [ml/min]	Rendimiento basado en clorhidrato de guanfacina [% en peso]
1	25,0	50:50	98,6

2	30,0	50:50	98,1
3	35,0	50:50	98,4
4	40,0	50:50	98,2
5	45,0	50:50	97,9

Después de la formación del complejo, el complejo se filtra y se seca. Con el fin de observar el efecto de la temperatura de secado sobre la calidad del complejo después de 24 horas de secado, se evaluaron una serie de tratamientos de secado a diferentes temperaturas. Las propiedades relacionadas con la calidad fueron elegidas como propiedades estructurales (tamaño de partícula), propiedades ópticas (color, apariencia) y perfil de degradación (% de impurezas totales). El tamaño de partícula se evaluó mediante tamizado del complejo seco (análisis granulométrico). Se cargó 1 g de complejo en tamiz de 1 µm y se agitó durante 5 min. La cantidad de complejo sobre tamiz (> 1 µm) y en la bandeja de recogida (<1 µm) fueron evaluados y los resultados se expresaron en %. Se determinó el nivel de impureza total con HPLC. La especificación de impurezas totales permitidas máximas se estableció como <1%. Los estudios han demostrado que la temperatura de secado no tiene efecto sobre las propiedades estructurales u ópticas y no causa la degradación del producto dentro del intervalo de temperaturas aplicado, tal como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Efecto de la temperatura de secado en las propiedades del complejo

Temperatura de secado [°C]	Propiedades estructurales		Propiedades ópticas		Impureza total [%]
	Tamaño de partícula < 1 µm [%]	Tamaño de partícula > 1 µm [%]	Color	Apariencia	
30,0	99,4	0,6	blanco a blanquecino	polvo poroso	correcto
35,0	99,2	0,8	blanco a blanquecino	polvo poroso	correcto
40,0	99,3	0,7	blanco a blanquecino	polvo poroso	correcto

El complejo HCl/SDS de guanfacina en forma de micropartículas secas se disolvió en un disolvente adecuado y se precipita contra un no disolvente en una segunda etapa con el fin de producir clorhidrato de guanfacina en forma de nanopartículas. Se utilizó el diseño del experimento (DoE) con el fin de comprender y controlar el proceso de producción. El caudal, la temperatura y la presión se eligieron como factores independientes, el tamaño de partícula fue asignado como factor dependiente. Para el DoE, se utilizaron 90 mg/ml del complejo equivalente de clorhidrato de guanfacina disuelto en acetona como sistema de disolvente y se utilizó solución de ácido fórmico a pH 2,1 como sistema no disolvente y la proporción de disolvente/no disolvente fue asignado como 1:2 de acuerdo con los hallazgos anteriores. El caudal del no disolvente fue asignado como el doble del caudal del disolvente incluido en el diseño. Se eligió el diseño inicial del tipo de estudio de la superficie de respuesta con Box-Behnken, ya que sirve para encontrar la configuración de proceso ideal y un rendimiento óptimo. El espacio de diseño para el estudio de optimización se proporciona en la Tabla 6, los resultados se dan en la Tabla 7.

Tabla 6: Espacio de diseño para el estudio de optimización de producción de nanopartículas

Factor	Tipo	Nombre	Unidad	Real bajo	Bajo codificado	Real elevado	Alto codificado	Promedio
A	numérico	Caudal de disolvente	ml/min	5,0	-1	25,0	+1	15,0
B	numérico	Temperatura	°C	25,0	-1	60,0	+1	42,5
C	numérico	Presión	bar	0,1	-1	2,0	+1	1,0

Tabla 7: Condiciones resumidas y diseño correspondiente de los resultados del experimento

Experimento	Caudal [ml/min]	Temperatura [°C]	Presión [bar]	Tamaño de partícula [nm]
1	15,00	42,50	1,00	273,30
2	5,00	42,50	1,00	864,20
3	15,00	42,50	2,00	107,20
4	15,00	25,00	1,00	880,10
5	5,00	60,00	1,00	106,30
6	15,00	60,00	2,00	53,49
7	15,00	42,50	0,00	488,80
8	15,00	60,00	1,00	157,40
9	15,00	42,50	1,00	127,70
10	25,00	42,50	1,00	395,60

11	15,00	25,00	0,10	274,80
12	5,00	42,50	0,10	406,80
13	15,00	42,50	0,10	356,40
14	25,00	42,50	1,00	390,60
15	5,00	42,50	2,00	757,70
16	25,00	60,00	1,00	475,80
17	15,00	60,00	1,00	104,00
18	25,00	25,00	1,00	486,80
19	5,00	25,00	1,00	384,00
20	15,00	42,50	2,00	76,65
21	15,00	42,50	1,00	116,90
22	15,00	42,50	1,00	153,10
23	15,00	25,00	1,00	184,00
24	25,00	42,50	0,00	518,70
25	15,00	60,00	0,10	532,20
26	15,00	25,00	2,00	295,20
27	5,00	42,50	1,00	256,50
28	25,00	42,50	2,00	175,00
29	15,00	42,50	1,00	177,60

La Figura 1 muestra tamaños de partícula de los experimentos 1 a 29 del DoE. La figura 2 muestra el tamaño de partícula de ejemplo de nanopartículas de clorhidrato guanfacina producidas con la estrategia 3, que presentan un tamaño de partícula promedio de 162,6 nm y un índice de polidispersidad (PDI) de 0,05.

5

Ejemplo 4

Se llevaron a cabo estudios de disolución con diferentes formulaciones de nanopartículas descritas en la Tabla 9 con los parámetros de disolución descritos en la Tabla 8.

10

Tabla 8: Parámetros de prueba de disolución

Sistema	Erweka DT-6
Aparato	II (paletas)
Velocidad [rpm]	50
Medio	tampón fosfato pH 6,8 + Tween80 al 0,5%
Volumen [ml]	500
Temperatura del medio [°C]	37,0 ± 0,5
Tiempos de muestreo [min]	5, 10, 20, 45, 60, 90

15

Después de alcanzar una temperatura de 37 ± 0,5°C, se colocaron cantidades pesadas de nanopartículas en cada recipiente que se dejaron actuar en diferencias de 60 segundos entre cada recipiente. Esta diferencia de intervalo de tiempo se tomó en consideración durante todo el muestreo. La temperatura en el recipiente 7 se controló y documentó para cada punto de tiempo de muestreo. Se extrajeron 5 ml de muestra de cada recipiente para cada punto de muestreo. Las muestras tomadas se filtraron usando filtros de jeringa de vidrio de 1,0 µm. Los primeros 3 ml se transfirieron de nuevo al recipiente, mientras que el resto de las muestras se transfirieron a un vial.

20

Las muestras se analizaron empleando el procedimiento de HPLC validado.

Tabla 9: Formulaciones de nanopartículas de clorhidrato de guanfacina

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5
Sistema de disolvente	6 mg/ml de clorhidrato de guanfacina + 0,4 mg/ml de Pluronic F68 en MeOH	20 mg/ml de clorhidrato de guanfacina + 40 mg/ml de PVP K25 en ácido cítrico al 5%	12 mg/ml de complejo eq. de clorhidrato de guanfacina en EtOH	30 mg/ml de complejo eq. de clorhidrato de guanfacina en EtOH	90 mg/ml de complejo eq. de clorhidrato de guanfacina en acetona
Sistema de no disolvente	2 mg/ml de PVP K25 en KOH 0,1 N	6 mg/ml de SDS en ácido cítrico al 5% en peso	ácido cítrico al 2% en peso	ácido fórmico pH 2,1	ácido fórmico pH 2,1
Relación de disolvente/no disolvente	1:1 (50 ml/min: 50 ml/min)	1:1 (50 ml/min: 50 ml/min)	1:1 (50 ml/min: 50 ml/min)	0,75:1 (37,5 ml/min: 50 ml/min)	1:1 (25 ml/min: 50 ml/min)
Temperatura	35,0	35,0	35,0	35,0	43,5

[°C]					
Presión [bar]	0,2	0,2	0,2	0,2	1,95
Procesado adicional	Filtración y secado	n.d	n.d	n.d	n.d

Las formulaciones 1 y 2 se fabricaron mediante utilizando procesos de una etapa, mientras que la formulación 3, la formulación 4 y la formulación 5 requirieron dos etapas para la fabricación.

5 En el caso de la formulación 3, la formulación 4 y la formulación 5 durante la primera etapa, el clorhidrato de guanfacina se compleja mediante SDS, los cuales se disuelven en soluciones de ácido cítrico al 2% en peso. Se evitaban los problemas derivados de solubilidad dependiente del pH del clorhidrato de guanfacina con la formación de estos complejos. Estos complejos se recogen del medio mediante filtración y se secan. En la segunda etapa, el complejo se disuelve en EtOH o acetona y se nanoprecipita frente a ácido cítrico al 2% en peso o ácido fórmico a pH 2,1.

La Figura 3 muestra una comparación de la liberación del fármaco [%] de formulaciones de nanopartículas de clorhidrato de guanfacina y el API en bruto (tampón fosfato de pH 6,8 + 0,5% de Tween 80).

15 **Ejemplo 5**

Se produjeron diferentes formulaciones de liberación prolongada usando las nanopartículas de clorhidrato de guanfacina descritas en la Formulación 5. Esta solución de nanopartículas se mezcla con solución de PVP K12 en agua y se granula en etil celulosa, Avicel, manitol y HPMC o etil celulosa, Avicel y manitol o solamente Avicel y manitol.

Tabla 10: Formulaciones de 1 mg orales resumidas preparadas durante el desarrollo (F1 - F8)

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
G.HCl	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
SDS	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ácido cítrico	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
EC	45,00	30,00	30,00	25,00	20,00	12,00	12,00	12,00
PVP K12	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Avicel	54,00	69,00	69,00	74,80	79,80	74,80	74,80	30,00
Manitol	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00
HPMC	-	-	-	-	-	13,00	13,90	41,90
Después de la granulación								
Estearato de Mg	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Cantidad final	150,3	150,3	150,00	151,10	151,10	151,10	152,00	150,20

25 Tabla 11: Formulaciones de 1 mg orales resumidas preparadas durante el desarrollo (F9 – F16)

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]							
	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16*
G.HCl	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
SDS	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ácido cítrico	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	-	-	-
EC	41,90	5,00	-	-	-	-	-	-
PVP K12	2,00	2,00	2,00	1,80	-	1,80	1,80	1,80
Avicel	30,00	30,00	30,00	73,90	75,70	75,70	75,70	75,70
Manitol	60,00	60,00	60,00	41,00	41,00	41,00	40,00	40,00
HPMC	12,00	-	-	-	-	-	-	-
Después de la granulación								
HPMC	-	48,90	53,90	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Estearato de Mg	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,75	0,75
Aerosil 200	-	-	-	-	-	-	0,75	0,75
Cantidad final	150,20	150,20	150,20	150,00	150,00	150,80	151,00	151,00

* sin nanopartículas, SDS se añade en la granulación

Tabla 12: Formulaciones de 1 mg orales resumidas preparadas durante el desarrollo (F17 – F24)

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]							
	F17	F18*	F19	F20	F21	F22	F23*	F24
Granulación								
G.HCl	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
SDS	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ácido cítrico	-	-	-	-	-	-	-	-
EC	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP K12	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Avicel	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70
Manitol	42,00	41,00	42,00	42,00	41,00	41,00	41,00	41,00
HPMC	-	-	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Después de la granulación								
HPMC	30,00	30,00	30,00	30,00	31,00	32,00	33,00	36,00
Estearato de Mg	0,30	0,30	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Aerosil 200	-	-	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Cantidad final	151,80	150,80	153,00	153,00	153,00	154,00	155,00	158,00

* sin nanopartículas, SDS se añade en la granulación

Tabla 13: Formulaciones de 1 mg orales resumidas preparadas durante el desarrollo (F25 – F32)

5

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]							
	F25	F26	F27	F28	F29*	F30*	F31*	F32*
Granulación								
G.HCl	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
SDS	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
EC	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP K12	1,80	-	-	-	3,60	3,60	3,60	3,60
Avicel	-	1,80	1,80	3,60	-	-	-	-
Manitol	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70	75,70
HPMC	41,00	41,00	41,00	41,00	46,90	41,90	46,90	46,90
Después de la granulación								
HPMC	30,00	30,00	30,00	30,00	20,00	25,00	20,00	20,00
Estearato de Mg	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Aerosil 200	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
PVP K90	-	-	-	-	-	-	-	1,80
Cantidad final	152,30	152,30	152,30	154,10	150,00	150,00	150,00	151,80

*Se añadió PVP en granulación como polvo

Tabla 14: Formulaciones de 1 mg orales resumidas preparadas durante el desarrollo (F33 – F40)

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]							
	F33*	F34*	F35*	F36*	F37*	F38*	F39	F40
Granulación								
G.HCl	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
SDS	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
EC	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP K12	-	-	-	-	-	-	0,84	0,84
PVP K25	7,50	7,50	7,50 + 1,80**	7,50	7,50	3,60	-	-
Avicel	75,70	75,70	75,36	75,36	75,70	75,70	75,40	85,40
Manitol	42,00	41,00	43,00	43,00	43,00	46,90	41,00	41,00
Después de la granulación								
HPMC	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Estearato de Mg	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Aerosil 200	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75

Cantidad final	149,00	148,00	150,46	149,66	150,00	150,00	141,04	151,04
*Se añadió PVP en granulación como polvo								
**Se añadió PVP como una solución al 5% en agua								

Tabla 15: Formulaciones de 1 mg orales resumidas preparadas durante el desarrollo (F41 – F42)

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]	
	F41	F42
Granulación		
G.HCl	1,15	1,15
SDS	1,15	1,15
EC	-	-
PVP K12	0,84	0,84
Avicel	75,70	72,36
Manitol	41,00	41,00
Después de la granulación		
HPMC	32,00	32,00
Estearato de Mg	0,75	0,75
Aerosil 200	0,75	0,75
Cantidad final	153,34	150,00

5

Tabla 16: Receta final para comprimidos de 1 y 2 mg

Sustancia	m/500 gramos [g]
G.HCl	3,75
SDS	3,75
PVPK12	2,74
Avicel	246,84
Manitol	133,69
Después de la granulación	
HPMC	104,34
Estearato de Mg	2,45
Aerosil 200	2,45
Cantidad final	500

Tabla 17: Receta final para comprimidos de 3 y 4 mg

Sustancia	m/500 gramos [g]
G.HCl	8,63
SDS	8,63
PVPK12	2,10
Avicel	237,98
Manitol	157,68
Después de la granulación	
HPMC	80
Estearato de Mg	2,5
Aerosil 200	2,5
Cantidad final	500

10

Ejemplo 6

Proceso de producción de comprimidos de 1, 2, 3 y 4 mg de la formulación. Se hace referencia a los diagramas de flujo mostrados en las figuras 15 y 16.

15

Ejemplo 7

Se llevaron a cabo estudios de disolución a dos pH diferentes para mostrar la liberación independiente del pH de clorhidrato de guanfacina formulado como una formulación de liberación prolongada en nanopartículas.

20

Tabla 18: Parámetros de la prueba de disolución

Sistema	Erweka DT-6
Aparato USP	II (paletas)
Velocidad [rpm]	50

Medio	Tampón HCl 0,1 N pH 1,2 o tampón fosfato pH 6,8
Volumen [ml]	500
Temperatura media [°C]	37,0 ± 0,5
Tiempos de muestreo [h]	adaptados al tampón utilizado, hasta 14 h

Después de alcanzar una temperatura de 37°C, el comprimido de ensayo se colocó en cada recipiente que se dejó actuar en diferencias de 30 segundos entre cada recipiente. Esta diferencia de intervalo de tiempo se tomó en consideración durante todo el muestreo. La temperatura en el recipiente de referencia se controló y documentó para cada punto de tiempo de muestreo. Todas las determinaciones de disolución se llevaron a cabo con una plomada. Se extrajeron 5 ml de muestra de cada recipiente para cada punto de muestreo. Las muestras tomadas se filtraron usando filtros de jeringa de vidrio de 1,0 µm. Los primeros 3 ml se transfirieron de nuevo al recipiente, mientras que el resto de las muestras se transfirieron a un vial. Las muestras se analizaron empleando el procedimiento de HPLC validado.

La Figura 4 muestra las velocidades de disolución promedio del clorhidrato de guanfacina a partir de las formulaciones de liberación prolongada en tampón a pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de los experimentos realizados en paralelo (n = 6). Los datos de disolución muestran que la solubilidad dependiente del pH del compuesto fue superada por la formulación de liberación prolongada de nanopartículas de guanfacina, ya que la disolución es aún más pronunciada a pH 6,8 que a pH 2,2.

Ejemplo 8

Las formulaciones mostradas en la Tabla 19 fueron desarrolladas con el fin de aumentar la biodisponibilidad oral del clorhidrato de guanfacina formulado como una formulación de liberación prolongada en nanopartículas en comparación con el medicamento de referencia comercializado. Se formularon tres formulaciones con dosis reducidas de clorhidrato de guanfacina: 3,5, 3,0 y 2,5 mg.

Tabla 19: Receta final para comprimidos superbiodisponibles T2

Ingrediente	Cantidad en un comprimido [mg]		
	F1 (2,5 mg)	F2 (3,0 mg)	F3 (3, 5 mg)
G.HCl	2,85	3,42	3,99
SDS	2,85	3,42	3,99
Ácido cítrico	10	10	10
PVP K12	0,84	0,84	0,84
Avicel	95,19	95,19	95,19
Manitol	58,27	57,13	55,99
Después de la granulación			
HPMC	28	28	28
Estearato de Mg	1	1	1
Aerosil 200	1	1	1
Cantidad final	200	200	200

Ejemplo 9

Diagrama de flujo del proceso para comprimidos superbiodisponibles. Se hace referencia a los diagramas de flujo mostrados en las figuras 17 y 18.

Ejemplo 10

Propiedades de disolución de las formulaciones de comprimidos superbiodisponibles T2 a pH 2,2 y pH 6,8.

Tabla 20: Parámetros de la prueba de disolución

Sistema	Erweka DT-6
Aparato USP	II (paletas)
Velocidad [rpm]	50
Medio	tampón de pH 2,2 o tampón de pH 6,8
Volumen [ml]	500
Temperatura media [°C]	37,0 ± 0,5
Tiempos de muestreo [h]	dependiente del tampón, hasta 22 h

Después de alcanzar una temperatura de 37°C, el comprimido de ensayo se colocó en cada recipiente que se dejó actuar en diferencias de 30 segundos entre cada recipiente. Esta diferencia de intervalo de tiempo se tomó en consideración durante todo el muestreo. La temperatura en el recipiente de referencia se controló y documentó para

5 cada punto de tiempo de muestreo. Todas las determinaciones de disolución se llevaron a cabo con una plomada. Se extrajeron 5 ml de muestra de cada recipiente para cada punto de muestreo. Las muestras tomadas se filtraron usando filtros de jeringa de vidrio de 1,0 μm . Los primeros 3 ml se transfirieron de nuevo al recipiente, mientras que el resto de las muestras se transfirieron a un vial. Las muestras se analizaron empleando el procedimiento de HPLC validado. Tal como se muestra en la Figura 5, las formulaciones T2 de clorhidrato de guanfacina mostraron una mayor velocidad de disolución en comparación con la referencia Intuniv® a pH 2,2. La figura 6 muestra la liberación dependiente del pH de la formulación de referencia Intuniv® como se ha descrito antes. La Figura 7, la Figura 8 y la Figura 9 muestran que con las formulaciones de T2 desarrolladas se podía suprimir la dependencia con el pH de la liberación in vitro.

10 La Figura 5 muestra las velocidades de disolución promedio de clorhidrato de guanfacina de las formulaciones de liberación prolongada T2 y la referencia en tampón a pH 2,2. Los valores mostrados son valores promedio de experimentos realizados en paralelo (n = 6).

15 La figura 6 muestra las velocidades de disolución promedio de Intuniv® con 4 mg en tampón de pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de los experimentos realizados en paralelo (n = 3).

20 La Figura 7 muestra las velocidades de disolución promedio de T2 con 3,5 mg en tampón de pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de los experimentos realizados en paralelo (n = 3).

La Figura 8 muestra las velocidades de disolución promedios de T2 con 3,0 mg en tampón de pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de los experimentos realizados en paralelo (n = 3).

25 La Figura 9 ilustra las velocidades de disolución promedio de T2 con 2,5 mg en tampón de pH 2,2 y pH 6,8. Los valores mostrados son valores promedio de los experimentos realizados en paralelo (n = 3).

Ejemplo 11: Datos preclínicos

30 Tomando las características de las nanopartículas y los resultados de la disolución in vitro en consideración, se supuso que la biodisponibilidad oral del API se podría aumentar utilizando una formulación de liberación prolongada mejorada de clorhidrato de guanfacina (T2).

35 Con el fin de demostrar la prueba de concepto, 18 perros sanos de sexo masculino fueron tratados con el medicamento de referencia (4 mg) y las formulaciones de prueba T2 en las concentraciones de dosis reducidas 3,5 mg, 3,0 mg y 2,5 mg, con n = 6 por grupo en un diseño paralelo (aplicación oral, dosis única, en ayunas), correspondiente a una reducción de la dosis de clorhidrato de guanfacina de 12,5%, 25% y 37,5%. Las muestras de plasma se tomaron en los puntos de tiempo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 horas. La concentración de clorhidrato de guanfacina en muestras de plasma se cuantificó mediante la aplicación de un procedimiento HPLCEM/EM validado. Con el fin de manejar la alta variabilidad y un tamaño grupo limitado, se utilizaron los parámetros de PK promedio para la interpretación de los resultados. El uso de los cálculos de la mediana es un procedimiento matemático establecido para fortalecer el valor informativo de los datos que muestran el tamaño pequeño de la muestra y/o la alta variabilidad de los datos.

45 Los valores t_{max} de las formulaciones de ensayo mostraron valores similares en comparación con el grupo de referencia (Figura 10). Sin embargo, la comparación de los valores de C_{max} y AUC indica que la dosis de API eficaz de las formulaciones superbiodisponibles T2 debe reducirse adicionalmente, ya que la mediana de los valores de C_{max} y AUC de las tres concentraciones de dosis probadas (3,5 mg, 3,0 mg y 2,5 mg) se encuentra claramente por encima de los niveles en plasma encontrados para la referencia Intuniv® con 4 mg, tal como se muestran en la Figura 11 y la Figura 12, lo que conduce a una biodisponibilidad oral relativa del 130%, 166%, respectivamente 50 146% en comparación con la referencia (Tabla 21 y Figura 13). La comparación de la mediana de los perfiles de PK normalizados a la mediana de C_{max} específica de grupo de la formulación de referencia y la formulación de ensayo muestran perfiles comparables de concentración plasmática vs. tiempo para las formulaciones de ensayo T2 con 3,0 mg y T2 con 2,5mg con el perfil originador, lo que indica una liberación comparable de la formulación de ensayo in vivo (Figura 14).

55 Los datos recogidos in vivo refuerzan la hipótesis de trabajo: La biodisponibilidad oral del clorhidrato de guanfacina formulada como en un producto de liberación prolongada en nanopartículas se puede aumentar a más del 44% de biodisponibilidad absoluta, lo que permite una reducción de la dosis de API efectiva en más de un 37,5%.

60 La Figura 10 representa la mediana de valores de t_{max} para la medicación de referencia con 4 mg y las formulaciones de ensayo T2 con 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg.

La Figura 11 ilustra la mediana de los valores de C_{max} para la medicación de referencia con 4 mg y las formulaciones de ensayo T2 con 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg.

65 La figura 12 muestra la mediana de los valores de AUC (0- ∞) para la medicación de referencia con 4 mg y las

formulaciones de ensayo T2 con 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg.

La Figura 13 muestra la biodisponibilidad relativa de las formulaciones de ensayo T2 con 3,5 mg, 3 mg y 2,5 mg en comparación con el medicamento de referencia con 4 mg.

5

Figura 14: Mediana de los perfiles de PK superpuestos normalizados a la c_{max} del grupo específico.

Tabla 21: Mediana de parámetros de PK

Especie animal	Perro			
Raza	Beagle			
Género	macho			
Grupo de ensayo	Referencia	T2	T2	T2
Ruta de dosis	po	po	po	po
Software de análisis de PK	Kinetica 5.0	Kinetica 5.0	Kinetica 5.0	Kinetica 5.0
Dosis (mg/animal)	4,0	3,5	3,0	2,5
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
Dosis (mg/kg)	0,37	0,34	0,29	0,25
Cmax (ng/ml)	3,35	4,28	4,95	4,47
tmax (h)	3,0	2,5	3,0	3,0
Cz (ng/ml)	0,50	0,28	0,34	0,36
tz (h)	12,0	11,0	12,0	12,0
AUC(0-8 h) (ng*h/ml)	13,6	18,6	20,0	17,9
AUC(0-10 h) (ng*h/ml)	14,5	20,3	22,2	21,6
AUC(0-tz h) (ng*h/ml)	14,8	20,2	23,4	17,9
AUC(0-inf) (ng*h/ml)	18,6	21,3	24,6	21,0
%AUC extra	12,8	3,7	2,5	4,5
t1/2	3,2	1,8	1,5	1,8
CL/F (l/kg) (no normalizada a F)	16,8	15,4	11,9	12,6
Vz/F (l/(h*kg)) (no normalizado a F)	68,7	43,0	26,1	30,0
Frel (Cmax) %		141	201	166
Frel (Tmax) %		83	100	100
Frel (AUC (0-8h)) %		148	179	193
Frel (AUC (0-10h)) %		162	188	143
Frel (AUC (0-tz)) %		155	193	177
Frel (AUC (0-inf)) %		130	166	146

10

Ejemplo 12: Estudios de descarga de la dosis

Se evaluó el efecto de descarga de la dosis en presencia de alcohol con las siguientes formulaciones.

15 Tabla 22 Composiciones de formulaciones para los comprimidos de 4 mg producidos para estudios de descarga de la dosis

	Receta 1 de la formulación [mg/comprimido]	Receta 2 de la formulación [mg/comprimido]
Clorhidrato de guanfacina	4,60	4,60
Dodecilsulfato de sodio	4,60	4,60
PVP K30	5,59	5,59
Celulosa microcristalina	185,45	175,69
Lactosa	9,76	19,52
HPMC	48,00	48,00
Compritrol	8,00	8,00
SUMA	266,0	266,0

20 Las nanopartículas se prepararon como se describe en el ejemplo 9 y se granularon en la mezcla de celulosa microcristalina y lactosa. Después del secado y el tamizado de los gránulos, el polvo se mezcló adicionalmente con HPMC y Compritol.

Los estudios de disolución, tal como se describe en el Ejemplo 10, se llevaron a cabo usando tampón de HCl pH 2,2, agua y EtOH al 40%.

Tabla 23 Resultados de los estudios de disolución con tampón de HCl de pH 2,2, agua y EtOH al 40%

5

Receta de formulación	Medio de disolución	0	1	2	3	4	5	6
D1	Tampón de HCl de pH 2,2	0	31,7	42,3	50,1	56,9	61,2	65,8
D1	agua	0	28,5	36,8	43,2	48,6	53,2	56,9
D1	EtOH al 40%	0	24,8	33,3	41,7	47,3	53,1	58,1
D2	Tampón de HCl de pH 2,2	0	31,3	41,0	48,5	54,5	59,3	63,8
D2	agua	0	28,0	35,3	41,1	46,3	50,5	54,5
D2	EtOH al 40%	0	24,7	34,9	42,5	49,2	55,3	60,4

Tal como se muestra en la Tabla 21 no hubo descarga de la dosis en presencia de EtOH para las formulaciones D1 y D2.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende guanfacina o una sal de la misma y al menos un agente de liberación prolongada no dependiente del pH, en la que la guanfacina o una sal de la misma se incorpora en nanopartículas que tienen un tamaño de 70 - 1000 nm y que tienen un índice de polidispersidad de $\leq 0,5$, y en la que la guanfacina o una sal de la misma está presente en forma de complejo, en la que las nanopartículas son obtenibles mediante un procedimiento que comprende las etapas de:
- 5 a) proporcionar una mezcla fluida de guanfacina o una sal de la misma con un disolvente; y un no disolvente fluido;
- 10 b) precipitar las nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma mediante el choque de corrientes de fluido de la mezcla fluida y el no disolvente; y
- c) aislar las nanopartículas como una suspensión de nanopartículas.
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que la guanfacina o una sal de la misma se complejan con dodecilsulfato de sodio (SDS).
- 15 3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1 o 2, en la que el tamaño de las nanopartículas es de 100 - 500 nm, y/o en la que el índice de polidispersidad es inferior a 0,2.
4. Composición farmacéutica, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de guanfacina es clorhidrato de guanfacina, preferiblemente en forma de complejo.
- 20 5. Composición farmacéutica, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho agente de liberación prolongada no dependiente del pH se selecciona de gomas de carbohidrato, preferiblemente goma de xantano, goma tragacanto, goma karaya, goma guar, acacia, gellan y goma de algarrobo; sales de ácido poliurónico, preferiblemente alginato de sodio, alginato de potasio y alginato de amonio; éteres de celulosa, preferiblemente etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxietil celulosa; y/o polímeros acrílicos, preferiblemente polímero poliacrílico y polímero de carboxi vinilo.
- 25 6. Procedimiento de producción de nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma, en el que la guanfacina o una sal de la misma se compleja antes de la formación de las nanopartículas, que comprende las etapas de:
- a) proporcionar una mezcla fluida de guanfacina o una sal de la misma con un disolvente; y un no disolvente fluido;
- 30 b) precipitar las nanopartículas que contienen guanfacina o una sal de la misma mediante el choque de corrientes de fluido de la mezcla fluida y el no disolvente; y
- 35 c) aislar las nanopartículas como una suspensión de nanopartículas.
7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que el disolvente se selecciona entre metanol, etanol, t-butanol, acetona o mezclas de los mismos, o en el que el disolvente es un disolvente acuoso ácido, por ejemplo, una solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, preferiblemente una solución acuosa de ácido cítrico.
- 40 8. Procedimiento, según la reivindicación 6 o 7, en el que el no disolvente se selecciona de un disolvente acuoso alcalino, preferiblemente soluciones acuosas de NaOH o KOH, o en el que el no disolvente es un disolvente acuoso ácido, por ejemplo, una solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, preferiblemente una solución acuosa de ácido cítrico.
- 45 9. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones 6-8, en el que las mezclas fluidas de guanfacina o sales de la misma con un disolvente y/o el no disolvente contienen uno o más principios farmacéuticos activos (API) adicionales y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.
- 50 10. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones 6-9, en el que las corrientes de fluido chocan con una velocidad de más de 1 m/s, preferiblemente más de 50 m/s.
11. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones 6-10, en el que clorhidrato de guanfacina está complejoado con SDS.
- 55 12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que el complejo se forma mediante precipitación del complejo a partir de una solución de guanfacina o una sal de la misma en medio ácido y una solución ácida, preferiblemente sin agentes estabilizantes, preferiblemente en el que el complejo formado se disuelve en un disolvente orgánico, preferiblemente metanol, etanol, isopropanol o acetona y se precipita frente a una solución ácida como un no disolvente para proporcionar nanopartículas.
- 60 13. Procedimiento, según la reivindicación 12, en el que el medio/solución ácida es un medio/solución de ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico.
- 65 14. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones 6-13, en el que la relación de volumen de los líquidos

del disolvente y no disolvente está entre 1:1 y 1:2, y/o en el que la suspensión de nanopartículas se somete además a una etapa de granulación con un excipiente adecuado.

- 5 15. Nanopartículas obtenibles mediante el procedimiento, según una o más de las reivindicaciones 6-14, o una composición farmacéutica que comprende las mismas y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

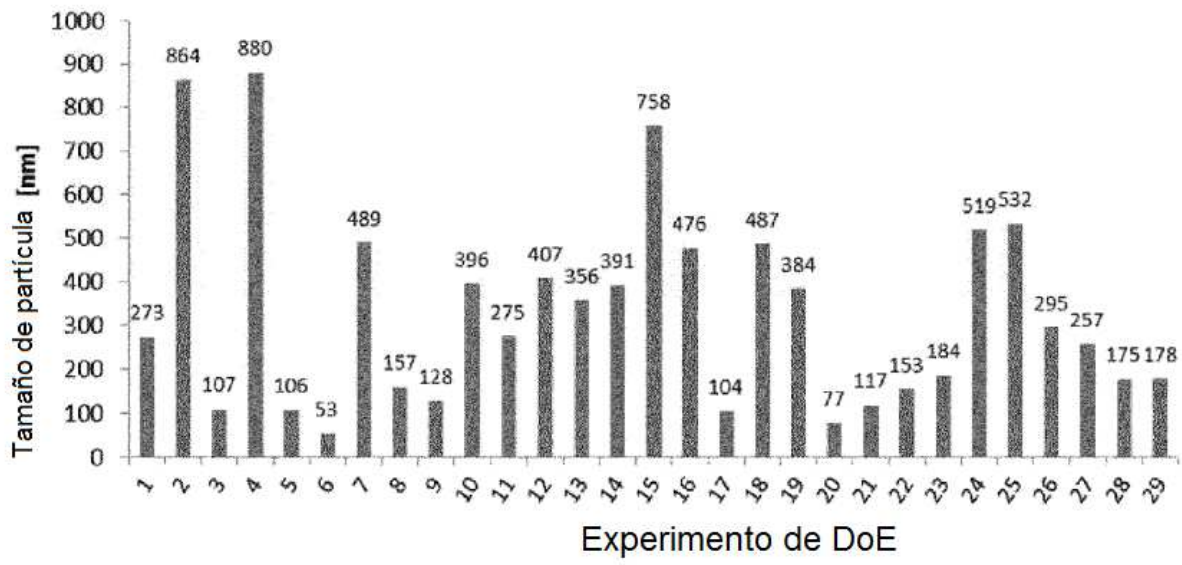


Figura 1

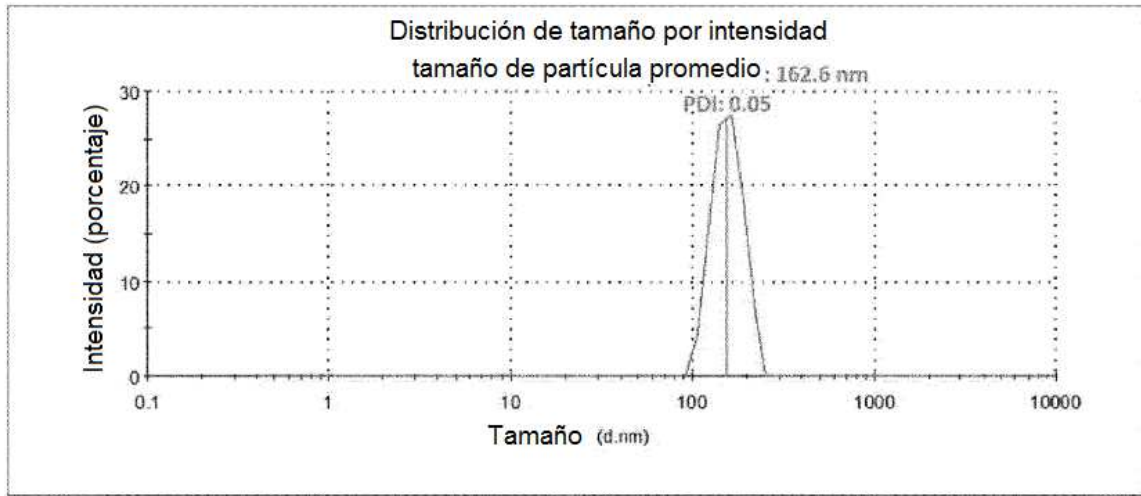


Figura 2

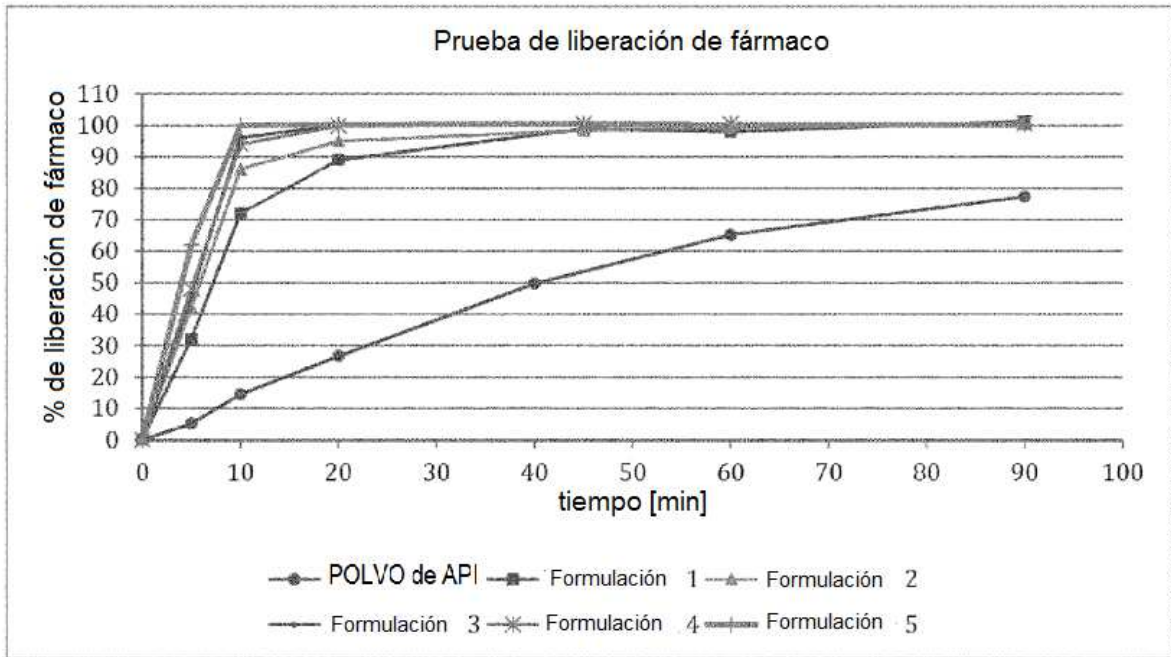


Figura 3

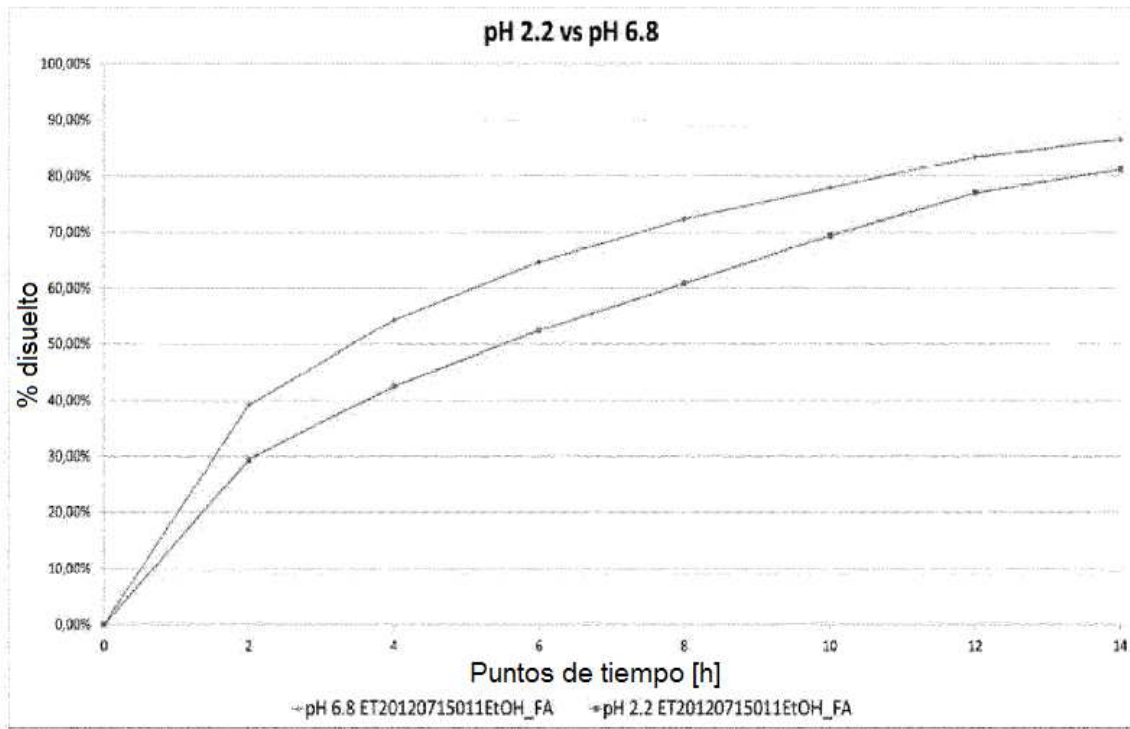


Figura 4

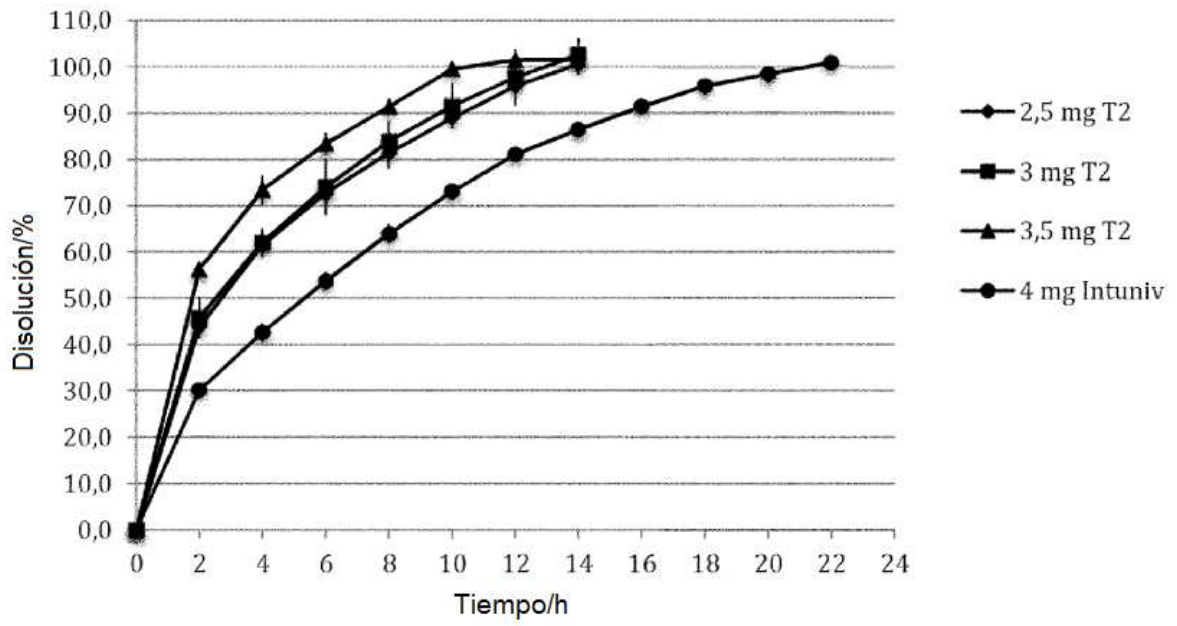


Figura 5

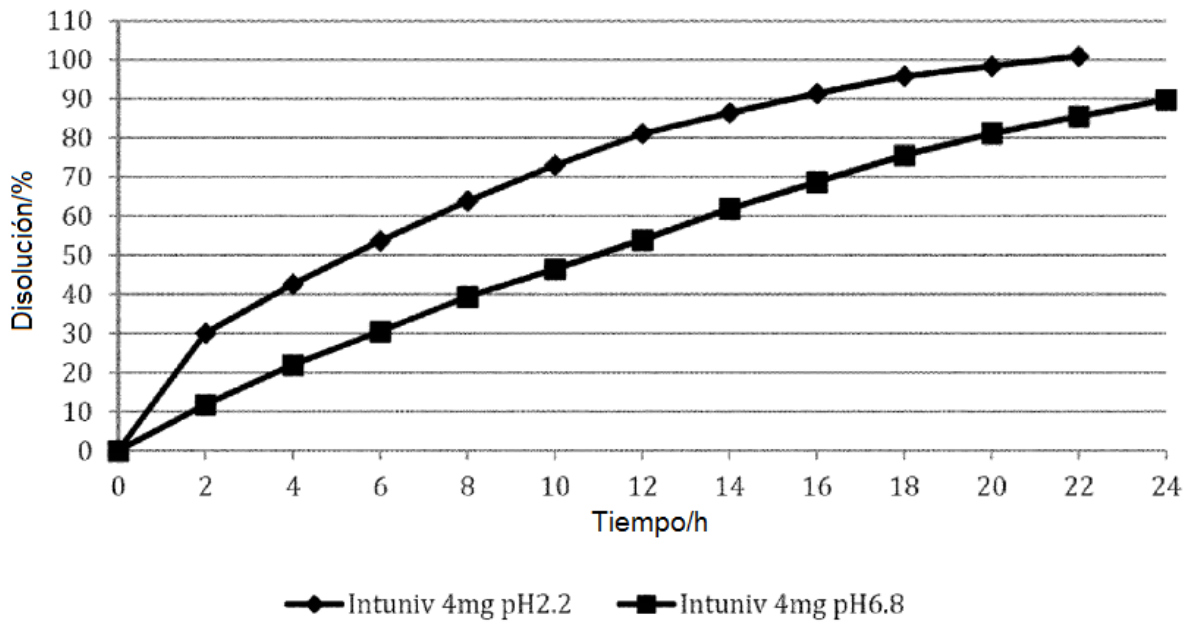


Figura 6

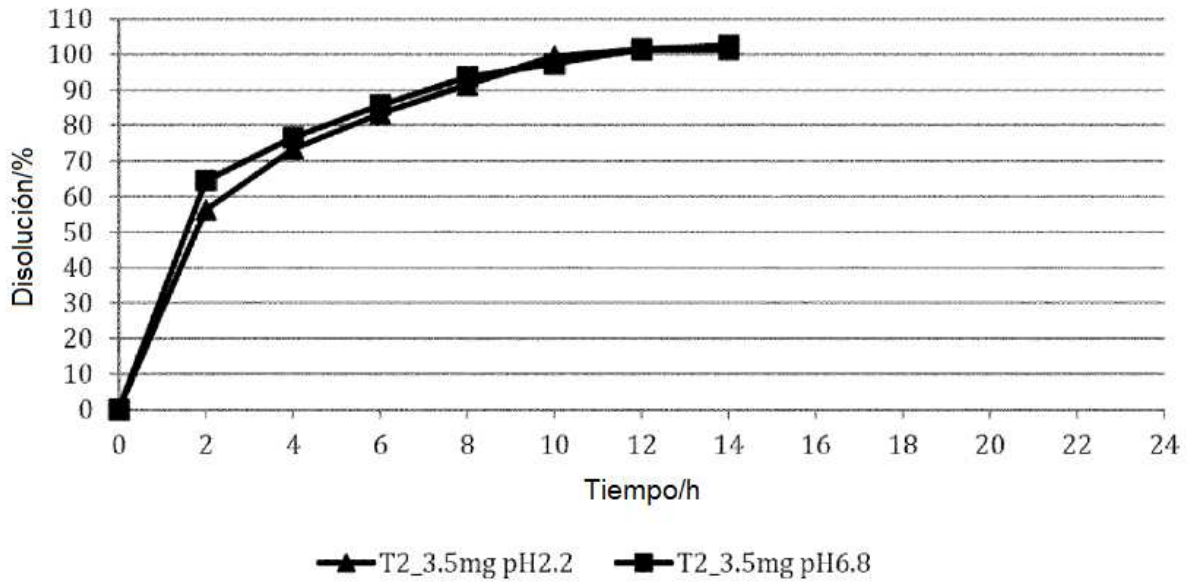


Figura 7

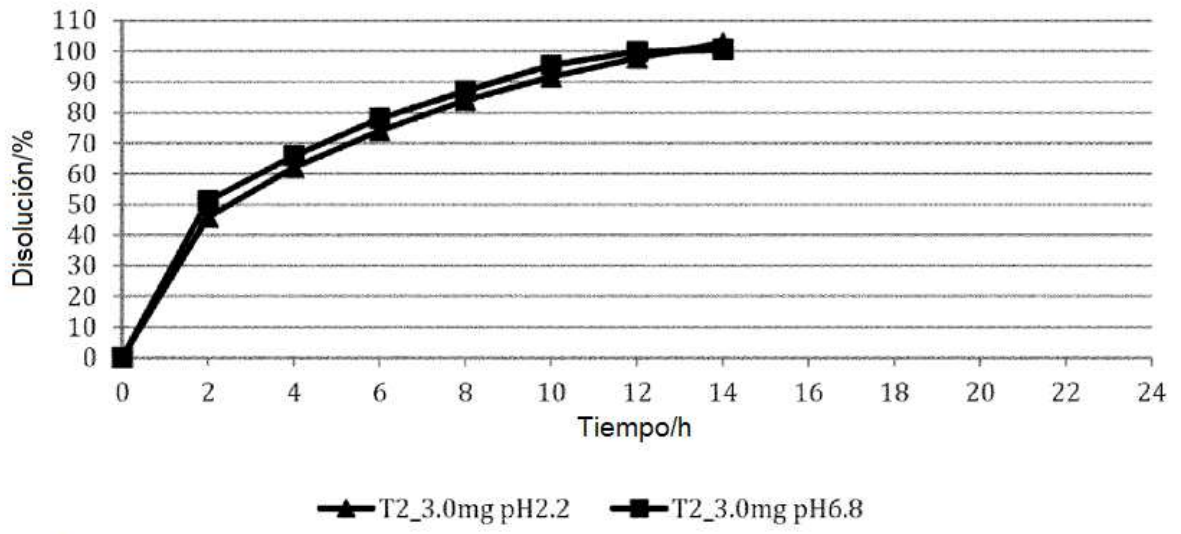


Figura 8

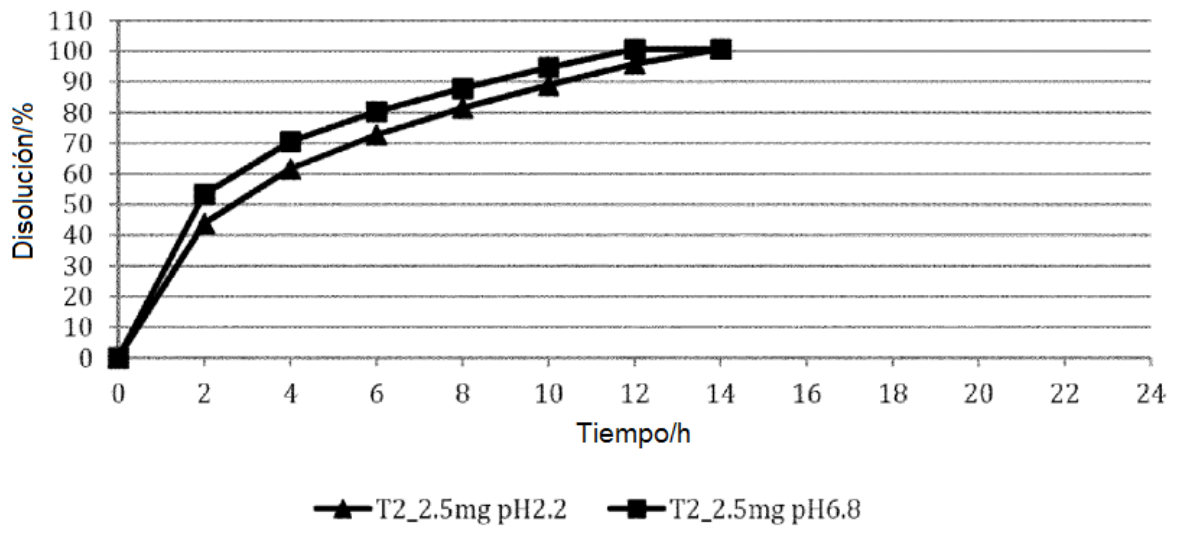


Figura 9

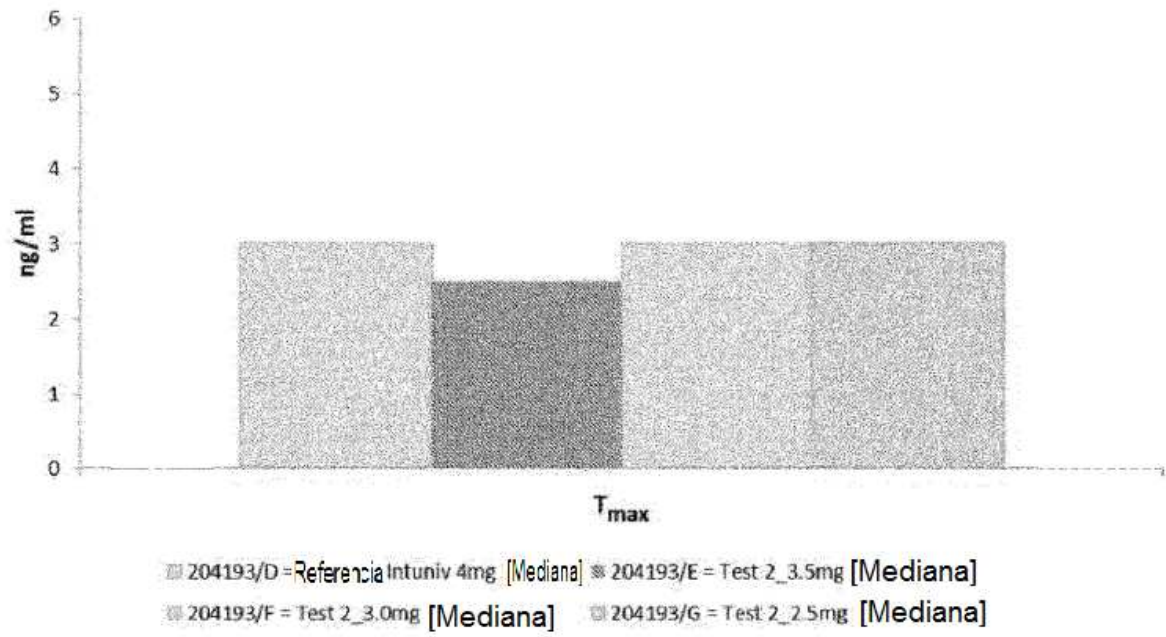


Figura 10

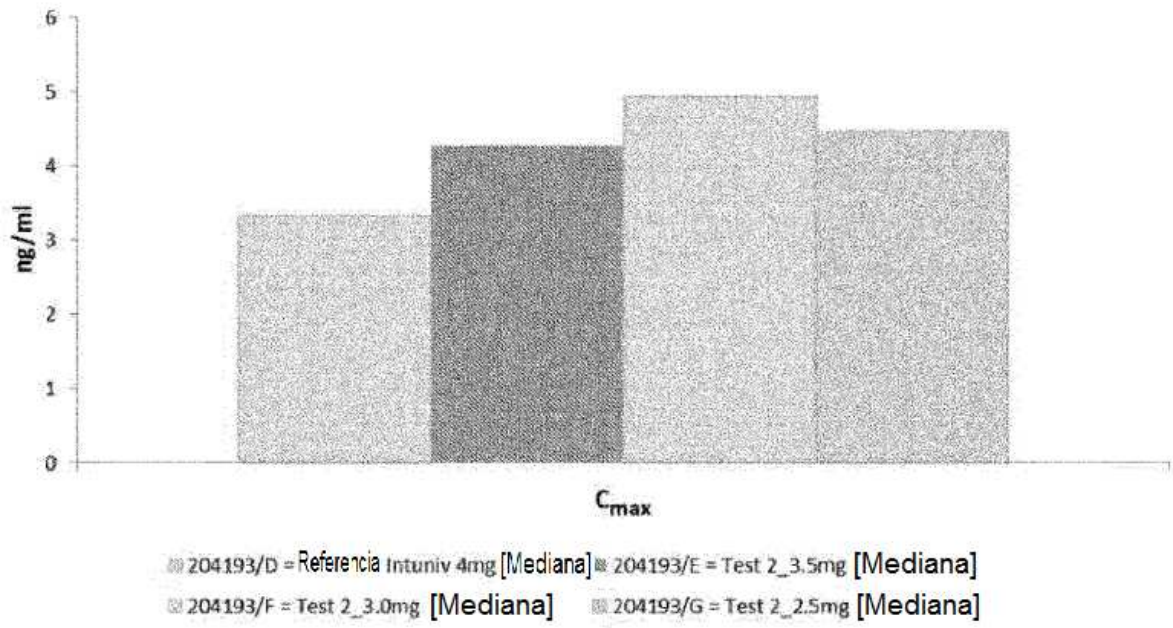


Figura 11

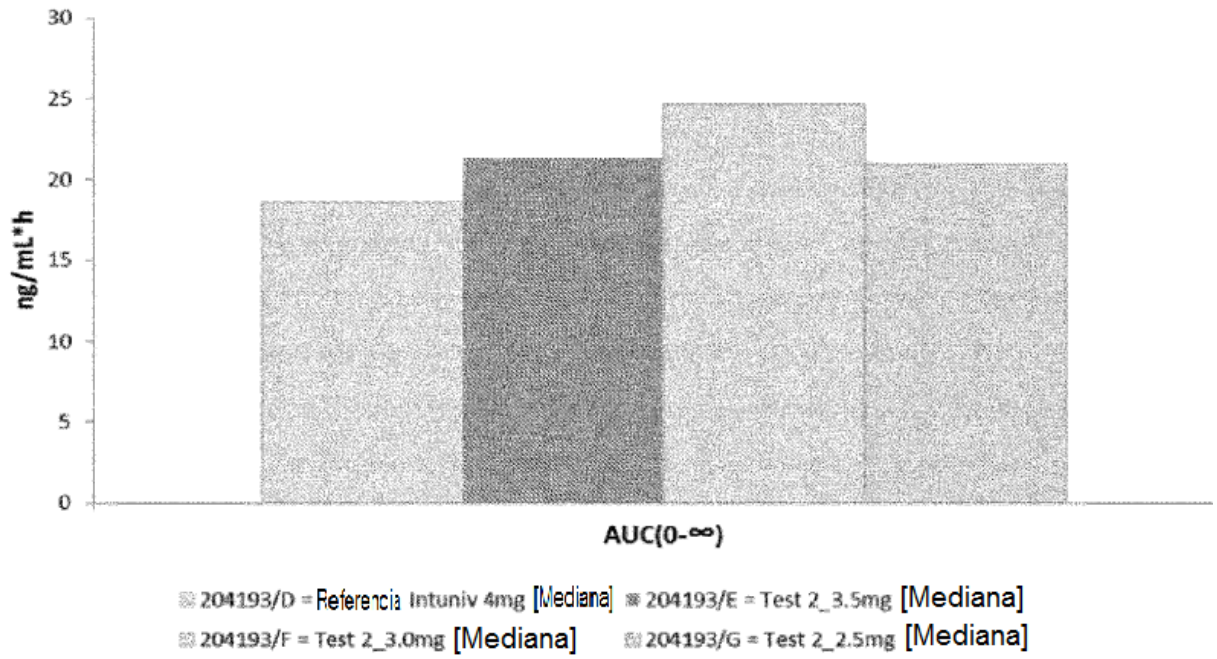


Figura 12

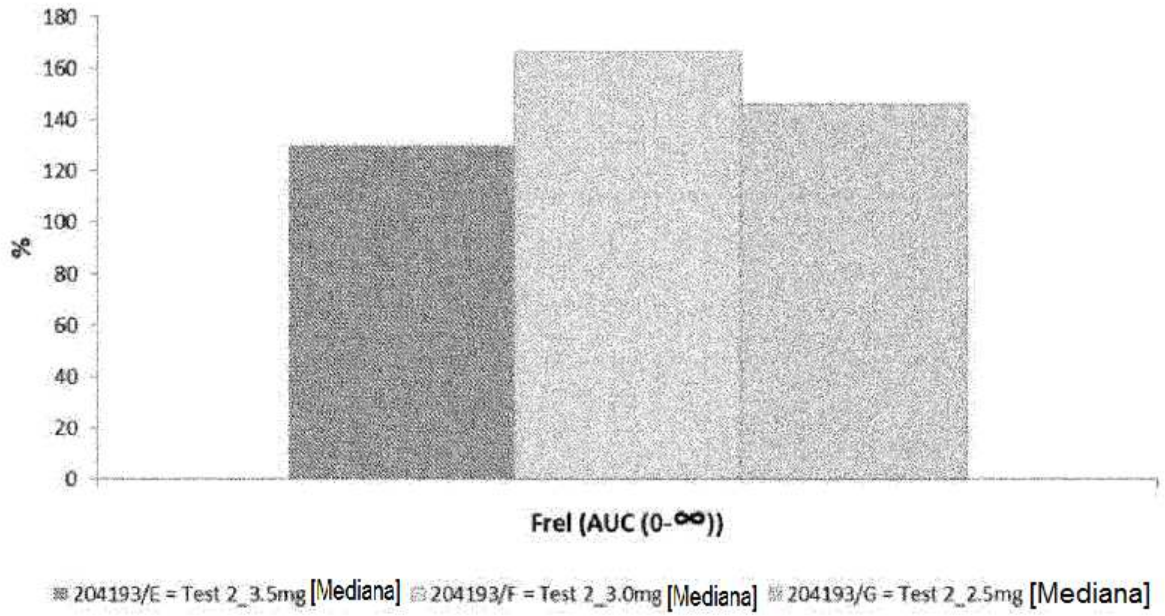


Figura 13

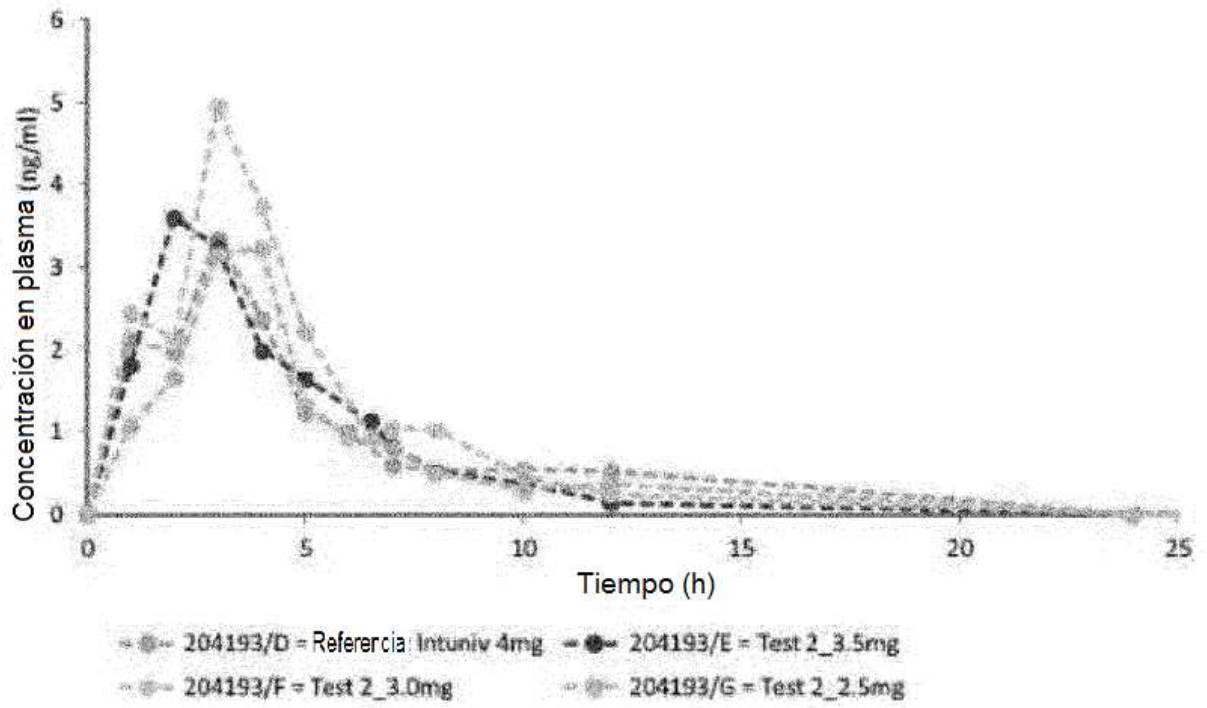


Figura 14

Figura 15

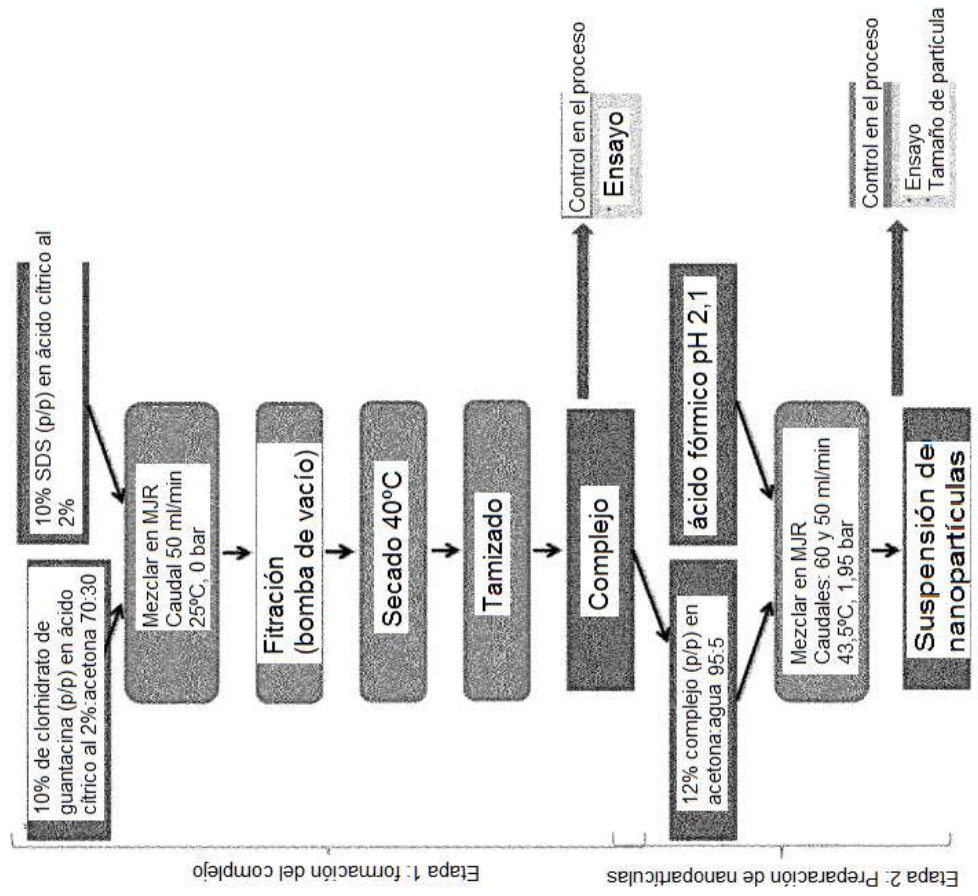
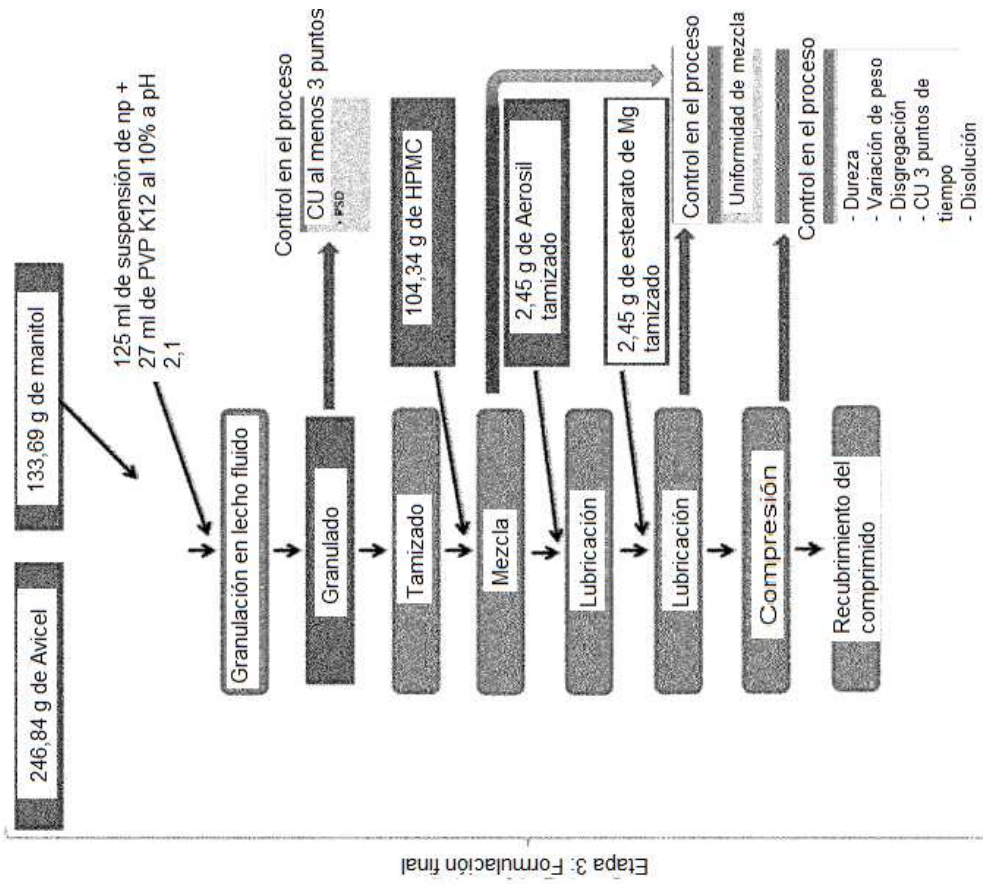


Figura 16



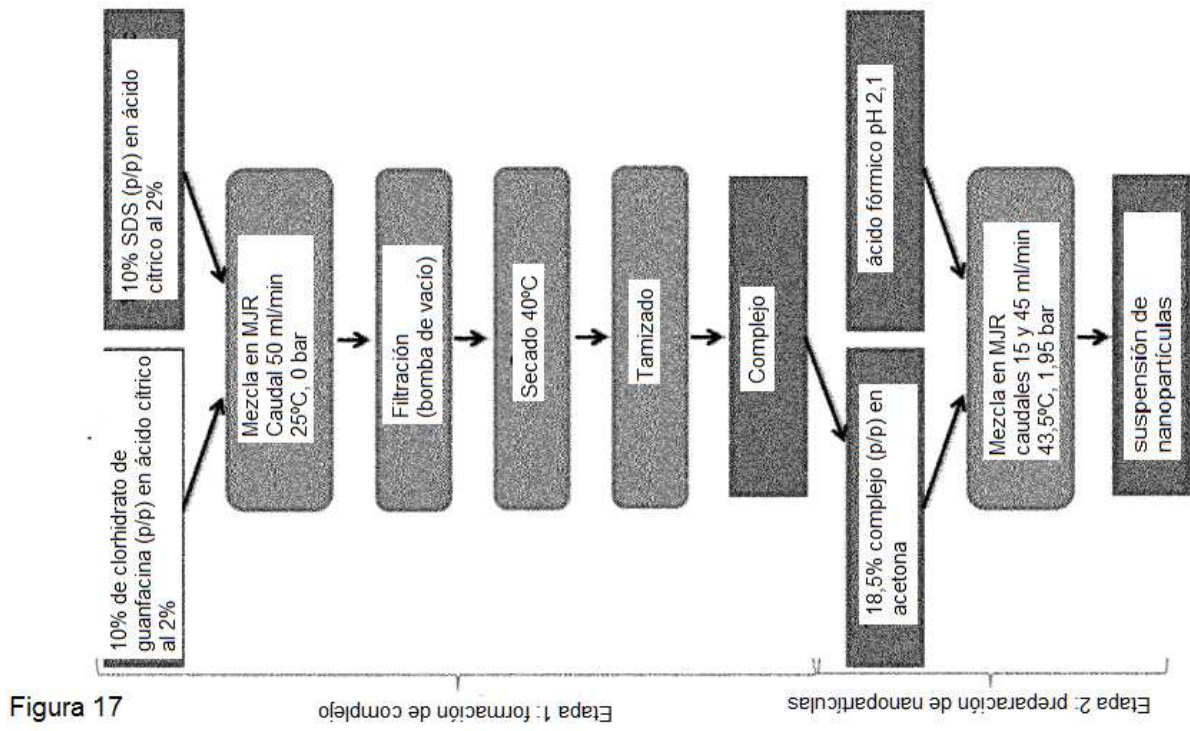


Figura 17

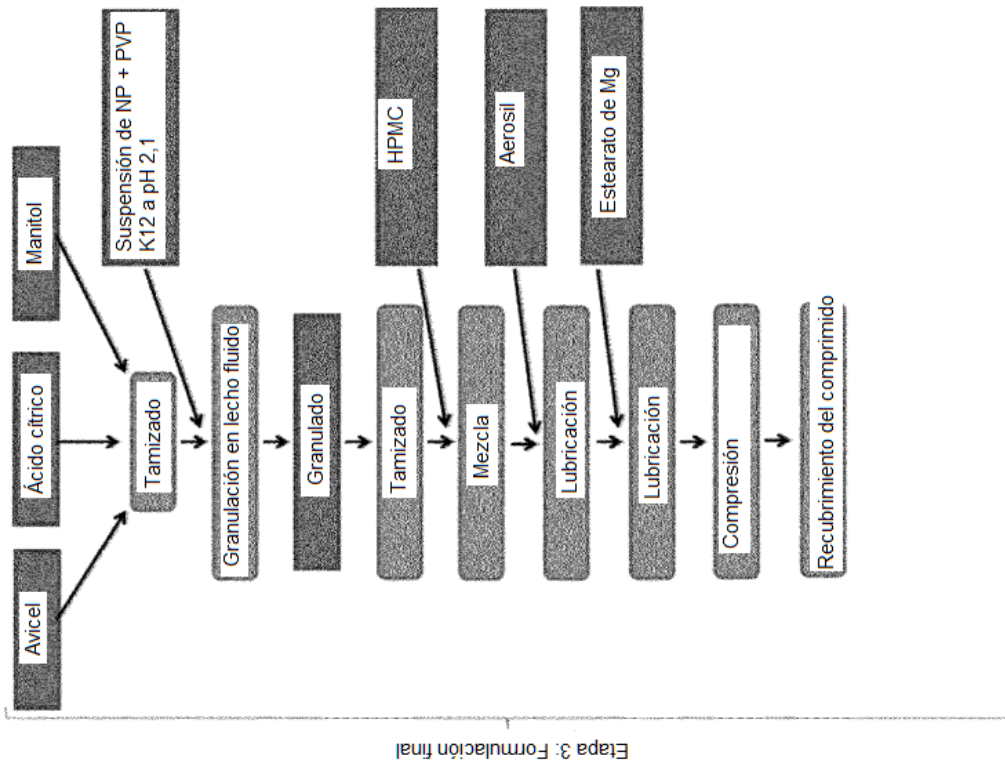


Figura 18