

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2010 PCT/US2010/055897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11059931**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2010 E 10776917 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2498753**

54 Título: **Nanosuspensión de un fármaco poco soluble preparada por el proceso de microfluidización**

30 Prioridad:

10.11.2009 US 259903 P

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

18.10.2019

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, MING, J.;
HUI, HO-WAH;
LEE, THOMAS;
KURTULIK, PAUL y
SURAPANENI, SEKHAR**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 727 733 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 de un fármaco poco soluble preparada por el proceso de microfluidización

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con n.º de serie 61/259.903, depositada el 10 de noviembre de 2009.

CAMPO

- 10 En esta solicitud se proporcionan composiciones de nanosuspensión de fármacos poco solubles con biodisponibilidad mejorada y procedimientos de preparación de tales composiciones.

ANTECEDENTES

- 15 Muchas entidades químicas nuevas son demasiado potentes, demasiado tóxicas o demasiado insolubles en agua, lo que las convierte en candidatos indeseables para el desarrollo. La potencia y la toxicidad son intrínsecas al diseño molecular y, por lo general, se remedian mejor alterando o refinando la estructura química. Por otro lado, la solubilidad escasa generalmente conduce a una biodisponibilidad oral deficiente, variaciones alimentadas/en ayunas en la biodisponibilidad, formas de dosificación engorrosas e inconvenientes, y puede requerir el uso de agentes solubilizantes fuertes que están asociados con efectos secundarios adversos. Una nueva generación de sistemas de administración de fármacos en nanopartículas específicamente diseñados para resolver problemas de formulación asociados con estos compuestos poco solubles en agua podrían resolver el problema (véase, *por ejemplo*, Liversidge G, Cundy K. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs", *Int. J. Pharm.* 1995, 125: 91-97).

- 25 Las nanopartículas, en comparación con las partículas de fármaco micronizadas, tienen un área de superficie significativamente mayor. El aumento en el área de superficie aumenta la velocidad de disolución, mejorando así la eficiencia de entrega para las vías de administración más comúnmente utilizadas (Jinno J, y col. "Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs", *J. Cont. Rel.* 2006, 206 (111):56-64).

- 35 Se dispone de varios procedimientos para producir nanopartículas de fármacos, que involucran procesos de arriba hacia abajo, basados en el desgaste, o procesos de abajo hacia arriba, basados en la deposición molecular. Los ejemplos de este último incluyen la congelación por pulverización en líquido (SFL, por sus siglas en inglés), la rápida expansión de una solución de gas licuado (RESS por sus siglas en inglés) y la recristalización de antidisolvente de gas (GAS, por sus siglas en inglés). RESS y GAS representan dos enfoques en desarrollo basados en tecnología de fluidos supercríticos (Pathak P, Meziani MJ, Sun YP., "Supercritical fluid technology for enhanced drug delivery", *Expert Opin. Drug Deliv.* 2005 (2): 747-761). RESS se utiliza para compuestos que son solubles en fluidos supercríticos. La solución resultante se somete a una rápida reducción de la presión y/o una rápida elevación de la temperatura, lo que hace que el soluto salga de la solución. En condiciones óptimas, se pueden generar partículas submicrométricas. El proceso de GAS se utiliza para compuestos que no son solubles en fluidos supercríticos. El compuesto se disuelve primero en un disolvente orgánico y luego se recristaliza mezclándose con el fluido supercrítico. Más recientemente, Microfluidics (Newtown, Mass.) ha empleado tecnología de cristalización por chorro de impacto para producir nanopartículas cristalinas (Panagiotou T, Fisher RJ. "Form Nanoparticles via Controlled Crystallization", *Chemical Engineering Progress* 2008: 33-39).

- 50 La ruta alternativa para generar nanopartículas de fármaco implica procesos de arriba hacia abajo. Cristales grandes de fármacos (normalmente > 5 micrómetros de diámetro) se someten a homogeneización a alta presión o molienda en húmedo de alta energía en una fase fluida que consiste esencialmente en agua, produciendo partículas de fármaco en el intervalo de tamaño nanométrico (Merisko-Liversidge E, Liversidge GG, Cooper ER. "Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds", *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 18:113-20).

- 55 Una clave para el éxito de ambos procesos es la inclusión de modificadores de superficie en la fase fluida. Los modificadores de superficie evitan la agregación y/o la maduración de Ostwald de las nanopartículas durante y después del procesamiento. Los modificadores de superficie se eligen de la lista de sustancias farmacéuticamente aceptables y, por lo general, poseen propiedades tensioactivas capaces de humedecer los grandes cristales de fármaco y proporcionar una estabilización estérica y/o iónica a las partículas de fármaco de tamaño nanométrico resultantes. Algunos de los estabilizadores más comúnmente usados incluyen povidonas, fosfolípidos, polisorbatos, poloxámeros, celulósicos y agentes tensioactivos aniónicos, por ejemplo, SLS y DOSS.

- 60 La tecnología de microfluidizador se basa en el uso del microfluidizador, que es un homogeneizador de corriente en chorro de dos corrientes de fluido colisionadas frontalmente con alta velocidad (hasta 100 m/s) bajo presiones de hasta 4000 bar. El flujo turbulento y las altas fuerzas de cizalla causan la colisión de las partículas, lo que lleva a la disminución de las partículas en el intervalo del nanómetro. La alta presión aplicada y la alta velocidad de transmisión del lípido también pueden conducir a la cavitación, además de contribuir a la disminución del tamaño. Para preservar el tamaño de las partículas, se requiere la estabilización con fosfolípidos u otros agentes

tensioactivos y estabilizantes. Una desventaja importante de este proceso es el tiempo de producción requerido. En muchos casos, se requieren pasadas que consumen de 50 a 100 veces para una reducción de tamaño de partícula suficiente (patentes de EE. UU. 6.018.080 y 5.091.187). El enfoque de homogeneización/microfluidización a alta presión se ha investigado a lo largo de los años (Muller R.H., "Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: rationale for development and what we can expect in the future", *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, 47:3-19; Rabinow B.E., "Nanosuspensions in drug delivery", *Nature Reviews: Drug Delivery* 2004, 3:785-796; Pace S. y col., "Novel injectable formulations of insoluble drugs", *Pharm. Tech.* 1999, 23:116-134; y Panagiotou T. y col., "Production of stable nanosuspensions using microfluidics reaction technology", *Nanotech.* 2007, 4:246-249). También se conoce el proceso de molienda en húmedo de alta energía (Bottomley K, "NanoTechnology for Drug Delivery: a Validated Technology?", *Drug Delivery Report*, 2006: 20-21).

Hay ventajas y desventajas para cada enfoque. Los datos de tamaño de partícula publicados para los procesos de homogeneización indican que este enfoque generalmente produce una dispersión con una distribución de tamaño de partícula ligeramente más amplia en relación con lo que se ha podido lograr con el enfoque de molienda en húmedo (Shah J, Wisniecki P, Wagner D, Shah P. "Case study: development of parenteral nanosuspensions: stability, manufacture and performance". At 42nd Annual Technology Arden Conference: Best Practices for Parenteral Dosage Forms: Formulation, Process, Development, Package Selection and Manufacturing. AAPS Meetings and Expositions, West Point, N.Y. 2007.) Además, la molienda en húmedo de alta energía generalmente utiliza un medio de molienda patentado en el que los puntos de contacto entre el medio y las partículas del fármaco producen una reducción del tamaño de partícula. Los medios utilizados en el enfoque de la tecnología NanoCrystal de Elan, por ejemplo, comprenden esferas de poliestireno altamente reticuladas que han sido diseñadas con ingeniería para soportar altas fuerzas de cizalla, minimizando así las preocupaciones sobre el desgaste de los medios durante la fabricación (Merisko-Liversidge E, Liversidge GG, "Drug Nanoparticles: Formulating Poorly Water-Soluble Compounds", *Toxicology Pathology* 2008, 36:43-48). El resultado es una población de nanopartículas de fármacos caracterizadas por una alta pureza y un perfil de distribución de tamaño de partícula ajustado y reproducible.

La formulación de moléculas poco solubles en agua que utiliza los diversos enfoques de tamaño nanométrico agrega un tremendo valor a lo largo del ciclo de desarrollo del fármaco. Las formulaciones de NanoCrystal se pueden preparar con tan poco como 10 mg de principio activo, y con frecuencia se utilizan como clips para identificar el candidato de desarrollo óptimo basado en la biodisponibilidad y eficacia (patente de Estados Unidos 5.091.187). Estas formulaciones se pueden dosificar a través de múltiples vías de administración, y como las formulaciones son bien toleradas y proporcionan una exposición máxima para un compuesto poco soluble en agua, son una herramienta invaluable para los estudios toxicocinéticos y el perfil del producto objetivo.

Un desafío importante en la realización del potencial comercial completo de la nanosificación es la conversión exitosa de nanopartículas de fármacos estables en formas de dosificación aceptables. Además, aunque el proceso de microfluidización se ha utilizado en relación con formulaciones inyectables, el uso de ese proceso es mucho menos común en relación con las formulaciones orales. Independientemente del éxito en el desarrollo de las tecnologías de nanosificación, los inconvenientes existentes desencadenan la necesidad de procedimientos más sofisticados para obtener nanosuspensiones orales de fármacos poco solubles con una biodisponibilidad mejorada.

RESUMEN

En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble con una biodisponibilidad mejorada utilizando un proceso de microfluidización. En cierta realización, el procedimiento de preparación de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble comprende una etapa de agitación del fármaco, que ha sido micronizado, en una solución de excipiente polimérico acuoso para humedecerse y dispersarse en ausencia de agentes tensioactivos, seguido de una etapa que consiste en pasar la mezcla resultante a través de un procesador microfluidizador de alta cizalla.

En una realización, se proporciona una nanosuspensión de un fármaco poco soluble con una biodisponibilidad mejorada realizada utilizando un proceso de microfluidización en ausencia de agentes tensioactivos, donde dicha nanosuspensión es adecuada para un almacenamiento a largo plazo. En ciertas realizaciones, la nanosuspensión oral es estable durante al menos 2 meses a temperatura ambiente. En ciertas realizaciones, la nanosuspensión oral es estable durante al menos 6 meses a 5 °C.

En otra realización, se proporciona un procedimiento de administración de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble con una biodisponibilidad mejorada que comprende la etapa de microfluidización de la nanosuspensión de un fármaco poco soluble en ausencia de agentes tensioactivos y la etapa de dilución de la nanosuspensión inmediatamente antes de la administración en presencia de agentes tensioactivos. Los ejemplos de agentes tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, vitamina E-TPGS, Labrasol y Tween 20. En una realización específica, los agentes tensioactivos son agentes tensioactivos iónicos. En ciertas realizaciones, los agentes tensioactivos iónicos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio (SLS), es decir, SDS.

En una realización, se proporciona una formulación de nanosuspensión de un fármaco poco soluble con biodisponibilidad mejorada.

En otra realización más, se proporciona una formulación de un fármaco poco soluble que comprende una nanosuspensión desaglomerada y de tamaño de partícula con una biodisponibilidad mejorada.

5 En una realización particular, una nanosuspensión oral con biodisponibilidad mejorada es una nanosuspensión de ciclopropil-N- {2 -[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida. En otra realización particular, una nueva nanosuspensión oral con biodisponibilidad mejorada es una nanosuspensión de (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona}.

10 En otra realización, se proporcionan procedimientos para tratar, prevenir o gestionar diversos trastornos utilizando las formulaciones de nanosuspensión de ciclopropil-N- {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2- (metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida o (+)-{2-[1(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona}.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 representa las imágenes de API (principios activos farmacéuticos) micronizados (a) y nanosuspensión A (b) antes y después del proceso de microfluidización, y una suspensión procesada con solubilizantes (c).

La Figura 2 representa las imágenes de la nanosuspensión C aglomerada (25 mg/ml) (b), que se diluye a partir de la nanosuspensión A (a) y la nanosuspensión B (c).

25 La Figura 3 muestra el perfil de concentración plasmática media en el tiempo de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida con desviación típica.

La Figura 4 representa la apariencia de API molido (a), API micronizado (b) y nanosuspensión F (c) preparada en el mismo vehículo.

30 La Figura 5 representa el perfil de disolución de la nanosuspensión F (a), micronizada (b) y molida (c) ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil) -2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida en un vehículo SLS al 0,1%.

35 La Figura 6 representa la superposición del tamaño de partícula en volumen/tamaño inferior de las nanosuspensiones en el momento inicial (a), se agitó en un vehículo durante 30 minutos (b) y se agitó en un vehículo durante 120 minutos.

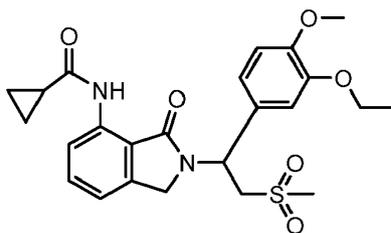
Sustancias farmacológicas

40 Los fármacos poco solubles en agua a menudo tienen una exposición limitada para toxicología y estudios toxicocinéticos y ensayos clínicos. Se descubrió que las partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula promedio específico pueden prepararse mediante un proceso de microfluidización y que estas partículas son relativamente estables. Estas partículas se formulan en composiciones farmacéuticas que muestran una biodisponibilidad mejorada. Las composiciones farmacéuticas resultantes se pueden utilizar en formulaciones de toxicología.

45 Los procedimientos y composiciones proporcionados en esta invención pueden ponerse en práctica con una amplia variedad de sustancias farmacológicas. La sustancia farmacológica es normalmente poco soluble y dispersable en al menos un medio líquido. En una realización, por "poco soluble" se entiende que la sustancia farmacológica tiene una solubilidad en el medio de dispersión líquida de menos de aproximadamente 10 mg/ml. En otra realización, "poco soluble" significa una solubilidad de menos de 1 mg/ml. En otra realización más, "poco soluble" significa una solubilidad de menos de 10 µg/ml.

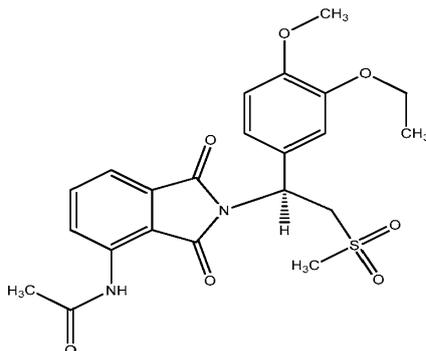
50 Los procedimientos y composiciones proporcionados en esta memoria pueden ponerse en práctica con un medio de dispersión líquida tal como agua y otros medios líquidos en los que una sustancia farmacológica es poco soluble y dispersable, que incluye, pero no se limita a, soluciones de sal acuosa, aceite de girasol y disolventes. Los disolventes incluyen, entre otros, etanol, t-butanol, hexano y glicol. El pH de los medios de dispersión acuosa se puede ajustar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia.

60 Las sustancias farmacológicas ilustrativas representativas que pueden utilizarse en la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil] -3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida que tiene la siguiente fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma, y {2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona} que tiene la siguiente fórmula (II):

5



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de la misma.

- 10 En una realización, el compuesto es ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida. En otra realización, el compuesto es (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona}.

15 **Microfluidizadores y proceso de microfluidización**

La microfluidización se puede llevar a cabo utilizando cualquier microfluidizador adecuado. Los ejemplos de microfluidizadores incluyen, entre otros, la familia de microfluidizadores M-110P (Microfluidics, MA, EE. UU.).

- 20 El proceso de microfluidización proporcionado en esta invención comprende una etapa de procesamiento de la dispersión de un compuesto poco soluble a través del procesador Microfluidizer. El proceso, y por lo tanto, el tamaño de partícula resultante, se rige por una presión aplicada y por un número de pasadas, el compuesto pasa a través del microfluidizador. Cuando la presión aplicada es relativamente alta, el número de pasadas puede ser menor y *viceversa*.

- 25 En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble utilizando un proceso de microfluidización, donde la presión aplicada está en el intervalo de 5-35 K psi. En otra realización, la presión aplicada está en el intervalo de 10-35 K psi. En otra realización, la presión aplicada está en el intervalo de 15-30 K psi. En otra realización, la presión aplicada está en el intervalo de 25-30 K psi.
- 30 En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble utilizando un proceso de microfluidización, donde el número de pases está en el intervalo de 10-200. En otra realización, el número de pases está en el intervalo de 20-200. En otra realización, el número de pases está en el intervalo de 30-200. En otra realización, el número de pases está en el intervalo de 40-200.

35 **Procedimiento de preparación de nanosuspensión de fármacos poco solubles en agua**

En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización sin agentes tensioactivos que comprende una etapa de agitación del compuesto micronizado en una solución de excipiente polimérico acuoso para humedecer y solubilizar, seguido de una etapa que consiste en pasar a través de un procesador de microfluidizador de alto cizalla (Microfluidics, MA, EE. UU., Modelo M 110P). Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, PVP, CMC, HPMC, PEG, PEO, transcitol y glicerina.

- 45 En una realización, el excipiente polimérico acuoso es un excipiente polimérico de bajo peso molecular. Como se utiliza en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "excipiente polimérico de bajo peso molecular" se refiere a un excipiente polimérico que proporciona una viscosidad aparente de menos de 2000 CPS cuando se mide como una solución al 2% en peso en agua a 20°C. Alternativamente, en ciertas realizaciones, la

expresión "excipiente polimérico de bajo peso molecular" puede referirse a un excipiente polimérico cuyo peso molecular es inferior a 50.000.

- 5 En otra realización, se proporciona una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble fabricado utilizando un proceso de microfluidización sin agentes tensioactivos, donde dicha nanosuspensión es adecuada para un almacenamiento a largo plazo. Como se utiliza en esta invención, "almacenamiento a largo plazo" se define como el periodo de tiempo durante el cual una nanosuspensión es estable, por ejemplo, durante 1 mes, durante 3 meses, durante 6 meses, durante 1 año o durante 2 años.
- 10 En una realización, la estabilidad de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble se define por el periodo de tiempo durante el cual más del 70%, 80% o 90% del API permanece sin degradar, evaluado utilizando cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica.
- 15 Se proporciona una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable para un almacenamiento a largo plazo a baja temperatura (*por ejemplo*, 5 °C) y un procedimiento para preparar el mismo. También se proporciona una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable para un almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente (22 °C) y un procedimiento para preparar el mismo.
- 20 En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable durante más de 1, 5, 10, 15, 20 o 25 días a baja temperatura (*por ejemplo*, 5°C). En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable durante más de 1, 2, 3 o 4 semanas a una temperatura baja (*por ejemplo*, 5 °C) . En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable durante más de 1, 3, 6, 12, 18 o 24 meses a una temperatura baja (*por ejemplo*, 5 °C).
- 25
- 30 En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable durante más de 1, 5, 10, 15, 20 o 25 días a temperatura ambiente (22 °C). En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable durante más de 1, 2, 3 o 4 semanas a una temperatura ambiente (22 °C) . En ciertas realizaciones, se proporciona un procedimiento de preparación de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que utiliza un proceso de microfluidización donde la nanosuspensión resultante es estable durante más de 1, 3, 6, 12, 18 o 24 meses a una temperatura ambiente (22 °C).
- 35
- 40 La distribución del tamaño de partícula de las suspensiones resultantes se puede medir utilizando cualquier instrumentación. Un ejemplo es la difracción por láser que utiliza un analizador de tamaño de partículas Cilas 1190. Las imágenes de las partículas se pueden tomar utilizando, por ejemplo, el microscopio "Olympus". Las tasas de resolución se pueden determinar, por ejemplo, mediante un pION µDISS Profiler.
- 45 En una realización, la nanosuspensión oral es una nanosuspensión de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina 4-il}carboxamida. En otra realización, la nanosuspensión es una nanosuspensión de (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona}.
- 50 En el procesamiento, las dispersiones de compuestos poco solubles por microfluidización, la concentración de los excipientes del polímero debe ajustarse adecuadamente para evitar el taponamiento del proceso de microfluidización. Además, los excipientes con mayor peso molecular generalmente producen partículas de mayor tamaño en comparación con los excipientes de menor peso molecular debido, en parte, al hecho de que es necesaria una mayor fuerza de protección para los compuestos de mayor peso molecular. Por ende, el peso molecular apropiado de los excipientes debe determinarse de acuerdo con el tamaño de partícula deseado. En general, las incorporaciones de solventes tienen menos impacto en el aumento del tamaño de partícula.
- 55 En ciertos casos, puede producirse la aglomeración de las partículas microfluidizadas. A este respecto, se pueden emplear dispersantes apropiados para minimizar la aglomeración, solos o en combinación con agentes tensioactivos. Tales dispersantes y/o agentes tensioactivos se agregan normalmente cuando la solución microfluidizada se diluye para la administración. En ciertas realizaciones, pueden emplearse co-disolventes para la solubilización de partículas agregadas. Los co-disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, transcutool, PEG 300-8000, glicerol y etanol. Los agentes tensioactivos se describen con más detalle en esta invención en otra parte.
- 60 Por consiguiente, también se proporciona un procedimiento para fabricar una nanosuspensión de un fármaco poco soluble que comprende la primera fase que es un proceso de fluidización de una formulación específica que conduce a una nanosuspensión concentrada estable; y la segunda fase, que es un proceso de dilución de la nanosuspensión concentrada en presencia de dispersantes, co-disolventes y/o agentes tensioactivos que conduce a la formación de
- 65

nanopartículas desaglomeradas y de tamaño de partícula controladas con una biodisponibilidad aumentada.

Agentes tensioactivos para fármacos poco solubles en agua

5 En una realización, la formulación de nanosuspensión preparada utilizando un proceso de microfluidización se diluye inmediatamente antes de su administración. En otra realización, la solución diluida comprende uno o más agentes tensioactivos.

10 Los agentes tensioactivos son agentes humectantes que disminuyen la tensión superficial de un líquido, lo que permite una distribución más fácil y disminuyen la tensión interfacial entre dos líquidos. Los agentes tensioactivos son generalmente compuestos orgánicos que son anfífilos, por lo tanto, son solubles tanto en disolventes orgánicos como en agua. Los agentes tensioactivos reducen la tensión superficial del agua al adsorber en la interfaz líquido-gas. También reducen la tensión interfacial entre el aceite y el agua al adsorber en la interfaz líquido-líquido.

15 Los agentes tensioactivos se clasifican en dos grupos primarios: iónicos (aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos) (carga dual) y no iónicos.

20 Los ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos incluyen, pero están limitados a, alquil poli(óxido de etileno), copolímeros de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), alquilpoliglucósidos, tales como octil glucósido, decil maltosido, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, polisorbatos, tales como Tween 20, Tween 80 y óxido de dodecil dimetilamina.

25 Los ejemplos de agentes tensioactivos iónicos incluyen, pero se limitan a, perfluorooctanoato (PFOA o PFO), perfluorooctanosulfonato (PFOS), dodecil sulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio, lauril éter sulfato de sodio (SLES), sulfonato de alquilbenceno, jabones, o sales de ácidos grasos (aniónicas), bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), *también conocido como* bromuro de hexadecil trimetil amonio, y otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de benzetonio, BZT) (catiónico), dodecil betaina, cocamidopropil betaina y coco anfo glicinato (zwitteriónico).

30 En una realización, el agente tensioactivo es un agente tensioactivo no iónico. En otra realización, el agente tensioactivo no iónico es vitamina E-TPGS, Labrasol o Tween-20. En una realización, el agente tensioactivo es un agente tensioactivo iónico. En otra realización, el agente tensioactivo iónico es SLS.

Procedimiento de preparación de nanosuspensión de fármacos poco solubles en agua

35 Se proporciona un procedimiento de administración de una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble en agua con una biodisponibilidad mejorada que comprende una etapa de microfluidización de una nanosuspensión en ausencia de agentes tensioactivos, una etapa de dilución de una nanosuspensión inmediatamente antes de la administración de una nanosuspensión en presencia de agentes tensioactivos, y una etapa de administración a un sujeto de la formulación de nanosuspensión diluida.

40 Como se proporciona en esta invención, "inmediatamente antes de la administración" significa que una nanosuspensión se diluye en el periodo de tiempo entre aproximadamente 2 minutos y aproximadamente 10 horas, o entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 5 horas, o entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 4 horas antes de su administración a un sujeto.

45 En realizaciones particulares, los agentes tensioactivos son agentes tensioactivos no iónicos. En una realización específica, los agentes tensioactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, vitamina E-TPGS, Labrasol y Tween-20. En una realización, el agente tensioactivo es un agente tensioactivo iónico. En otra realización, el agente tensioactivo iónico es SLS.

50 Para lograr una disponibilidad mejorada de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble en agua, un concentrado de nanosuspensión puede diluirse antes de la administración. En una realización, el proceso de dilución comprende una dilución de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble a partir de un concentrado en presencia de un excipiente y un agente tensioactivo. En una realización específica, el excipiente es HPMC E5. En otra realización específica, el agente tensioactivo es SLS. La cantidad de excipiente y agente tensioactivo se puede variar de acuerdo con las propiedades de la sustancia farmacológica a formular, el tamaño de partícula deseado y el tipo particular de excipiente o agente tensioactivo. En ciertas realizaciones, la cantidad de excipiente puede ser de 0,05%-20%. En ciertas realizaciones, la cantidad de excipiente puede ser de 0,1%-10%. En ciertas realizaciones, la cantidad de excipiente puede ser de 0,2% -5%. En ciertas realizaciones en las que se emplea un agente tensioactivo no iónico, la cantidad de agente tensioactivo puede ser de 0,1%-25%, 0,5%-15% o 1%-10%. En ciertas realizaciones en las que se emplea un agente tensioactivo iónico, la cantidad de agente tensioactivo puede ser de 0,02%-10%, 0,1%-8% o 0,5%-5%.

65 Se descubrió que la nanosuspensión resultante tiene una solubilidad y biodisponibilidad aumentadas. En algunas realizaciones, la solubilidad de la nanosuspensión aumenta 40 veces en 40 minutos. También se descubrió que, utilizando los procedimientos proporcionados en esta memoria, las nanopartículas se desaglomeran y se hinchan

para alcanzar el diámetro medio adecuado.

En algunas realizaciones, la nanosuspensión concentrada y el diluyente (*por ejemplo*, agente tensioactivo) no se mezclan antes de la administración, pero la nanosuspensión concentrada y el diluyente se administran secuencialmente, lo que provoca que los dos se mezclen *in situ*. En consecuencia, también se proporciona en esta invención un procedimiento para administrar una nanosuspensión oral de un fármaco poco soluble en agua que comprende las etapas de: (1) administrar una nanosuspensión concentrada preparada utilizando los procedimientos proporcionados en esta invención; (2) administrar un diluyente que comprende un agente tensioactivo, por lo que la nanosuspensión concentrada y el diluyente se mezclan *in situ*.

En algunas realizaciones, las nanosuspensiones estables de un fármaco poco soluble se consiguen mediante estabilizadores sin recristalización. La presión y el tiempo óptimos del proceso se pueden determinar para obtener un tamaño de partícula óptimo. En algunas realizaciones, la solubilidad se puede mejorar reformulando las nanosuspensiones procesadas con microfluidización con agentes tensioactivos mientras aumenta ligeramente el tamaño de partícula. El aumento de la presión de procesamiento y el tiempo de procesamiento pueden resultar en una mayor reducción del tamaño de partícula. En algunas realizaciones, el proceso óptimo se obtiene en ausencia de agentes tensioactivos. La solubilidad de la suspensión se puede mejorar aún más agregando agentes tensioactivos a la nanosuspensión después del proceso de microfluidización.

Procedimientos de tratamiento, prevención y gestión de una enfermedad utilizando una nanosuspensión de un fármaco poco soluble

Las formulaciones que comprenden ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida o (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl]etil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona} o una sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo provisto en esta invención puede utilizarse para tratar, prevenir y/o gestionar varios trastornos, entre los que se incluyen, entre otros, enfermedades cardíacas, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo alogénico cardíaco e infarto de miocardio; tumores sólidos, que incluyen, entre otros, sarcoma, carcinoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer de testículo, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; tumores de origen sanguíneo que incluyen, entre otros, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia aguda eritroleucémica, leucemia aguda megacarioblástica, aguda leucemia mielomonocítica, leucemia no linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia aguda y crónica, que incluye leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica, asma, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica o aguda, prurigo nodular, lupus cutáneo; dermatomiositis, sarcoidosis, incluyendo sarcoidosis cutánea crónica, dolor, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda, uveítis, rosácea, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, liquen plano, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, osteoartritis, acné, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Bechet, colitis, colitis ulcerosa, artritis o inflamación por reperfusión.

En una realización, el trastorno es psoriasis. En otra realización, el trastorno es artritis psoriásica.

En otra realización, el trastorno es sarcoidosis. En otra realización, el trastorno es sarcoidosis cutánea crónica.

En otra realización, el trastorno es lupus cutáneo.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de una nanosuspensión de un fármaco poco soluble en la gestión aguda o crónica de una enfermedad o afección varía con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también varía según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados teniendo debidamente en cuenta dichos factores.

En una realización, el intervalo de dosis diarias recomendadas para las afecciones descritas en esta invención se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, administrado como una dosis única una vez al día, o como dosis divididas a lo largo de un día. En otra realización, la dosis diaria se

administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. En ciertas realizaciones, una dosis diaria varía de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg. En ciertas realizaciones, una dosis diaria varía entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 250 mg. En una realización, la dosis diaria se administra como una forma de dosificación de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg.

En una realización, en la gestión de un paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis más baja, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg y aumentarse si es necesario, por ejemplo, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg por día como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. En otra realización, la dosis diaria, por ejemplo, es de aproximadamente 250 mg/kg.

Diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes enfermedades y afecciones, como se conocerá fácilmente por los expertos en la materia.

La invención se describe de manera adicional a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Proceso de microfluidización de un fármaco poco soluble

Una dispersión acuosa de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida hasta 200 mg/ml se pudo procesar en HPMC E5 al 0,5% a través del procesador Microfluidizer. Una baja concentración de excipientes de polímero (HPMC E5 al 0,2%) causó la humectación insuficiente de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida y dio como resultado el taponamiento del procesador. Al procesar a 27 K psi por 100 pases, el tamaño de partícula promedio por volumen se redujo de 8,0 µm a 0,39 µm, mientras que al procesar a 15 K psi, el tamaño promedio fue de 0,91 µm. La D_{90} de tamaño de partícula por número fue de 0,09 µm. Se observó que el uso de excipientes con mayor peso molecular dio lugar a partículas con mayor tamaño en comparación con los excipientes de menor peso molecular, mientras que las incorporaciones de disolventes tienen menos impacto en el aumento del tamaño de partícula.

Se observó que la formulación con agentes tensioactivos, como la vitamina E-TPGS, Tween 20, Labrasol o SLS, había dado como resultado la sobresaturación de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida y su recristalización en agujas vecinas mediante el proceso de microfluidización. Las imágenes de una nanosuspensión sin agentes tensioactivos antes y después del proceso de microfluidización, y una suspensión que contiene Tween 20 después del proceso se muestran en la Figura 1. La nanosuspensión A de 200 mg/ml fue físicamente estable a temperatura ambiente durante al menos 2 meses y a 5°C durante al menos 6 meses.

Se demostró que las nanosuspensiones estables de un fármaco poco soluble en agua se lograron mediante el uso de estabilizadores sin recristalización. La presión y el tiempo óptimos del proceso resultaron en un tamaño de partícula promedio de 0,05 µm. El proceso óptimo se obtuvo en ausencia de agentes tensioactivos. La solubilidad de la suspensión se puede mejorar aún más agregando agentes tensioactivos a la nanosuspensión después del proceso de microfluidización. Las nanosuspensiones resultantes de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida han mostrado una tasa de disolución y biodisponibilidad mejoradas.

Ejemplo 2. Formulación de la nanosuspensión de un fármaco poco soluble

Al medir el tamaño de partícula de la nanosuspensión A, se observó que tiende a aglomerarse (Figura 2). Para evitar este problema, en formulaciones adicionales se emplearon dispersantes. Las nanosuspensiones B y C se diluyeron finalmente a 25 mg/ml de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida con 1,5% de Labrasol y 1,5% de vitamina E-TPGS, pero se administró de manera diferente. La nanosuspensión B fue la mezcla resultante de A en HPMC E5 al 0,5% y los agentes tensioactivos agitándose a 300 rpm durante la noche, mientras que la nanosuspensión C se administró en HPMC E5 al 0,5 a través de una dosis oral de sonda y luego se enjuagó el tubo con 10 ml de los agentes tensioactivos. La nanosuspensión D es una mezcla de nanosuspensión A con SLS al 0,2% agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La nanosuspensión E es una mezcla de la nanosuspensión A con diferentes excipientes.

Ejemplo 3. Dilución de la nanosuspensión de un fármaco poco soluble

Tras la dilución de la nanosuspensión A de 200 mg/ml a 25 mg/ml con 1,5% de Labrasol y 1,5% de vitamina E TPGS, la solubilidad de la nanosuspensión B resultante aumentó 40 veces durante 40 minutos (Figura 2). Las imágenes en la Figura 2 muestran que las nanopartículas se desaglomeraron mientras se hinchaban ligeramente hasta convertirse en 0,10 µm (D_{90} por número). El tamaño medio por volumen aumentó de 0,39 µm a 0,73 µm.

La dilución dio como resultado la desaglomeración de nanopartículas de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-

metoxifenil)-2- (metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida con el siguiente aumento en la biodisponibilidad: La nanosuspensión de 25 mg/ml diluida con SLS al 0,2% y agitada durante 30 minutos dio como resultado una explosión relativa mejorada del 147%; la nanosuspensión de 25 mg/ml diluida con SLS al 0,6 y agitada durante 60 minutos mostró una tasa de disolución mejorada; y la nanosuspensión de 25 mg/ml diluida en 1,5% de vitamina E-TPGS y 1,5% de Labrasol dio como resultado un 129% de exposición relativa mejorada (Tabla 1).

Tabla 1. La mejora de la biodisponibilidad por nanosuspensiones determinada por C_{max} , T_{max} y ABC_{0-24}

Formulación	Dosis (mg/kg)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	ABC_{0-24} (ng*h/ml)	Exposición relativa (porcentaje)
Nanosuspensión B	250 mg/kg	867,3 (164,5)	8,0 (6,0-8,0)	13690 (2142)	107
Nanosuspensión C	250 mg/kg	1027 (209,2)	8,0 (4,0-8,0)	16490 (4117)	129
Nanosuspensión D	250 mg/kg	1169 (98)	2,0 (2,0-6,0)	18793 (5641)	147
Control de suspensión E	250 mg/kg	765,5 (188,2)	3,0 (2,0-10,0)	12780 (4105)	100

Ejemplo 4. Nanosuspensión de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2- (metilsulfonil)etil] 3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida obtenida mediante un proceso de microfluidización

Se formaron nanosuspensiones al agitar inicialmente la ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2- (metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida micronizada en soluciones de excipientes acuosos que incluyen PVP, CMC, HPMC, PEG, PEO, Transcutol, glicerina y/o varios agentes tensioactivos para humectación y solubilización, seguido de un procesador de microfluidizadores de alta cizalla. La distribución del tamaño de partícula de las suspensiones resultantes se midió mediante un analizador de tamaño de partícula por difracción láser. Las imágenes de las partículas fueron tomadas utilizando un microscopio.

Las imágenes de formulaciones que contienen solubilizantes, como vitamina E TPGS, Tween 20 o SLS, mostraron una sobresaturación de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenilo)-2- (metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida y recristalización en agujas vecinas mediante el proceso de microfluidización. Dispersiones acuosas de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2- (metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida hasta 200 mg/ml en los excipientes poliméricos se procesaron con este enfoque. La nanosuspensión de 200 mg/ml fue físicamente estable a temperatura ambiente durante 2 meses, según las imágenes y el análisis del tamaño de partícula. La D_{90} de tamaño de partícula por número fue de 0,09 μ m. El procesamiento de la nanosuspensión a 27 K psi por 130 pases redujo el tamaño de partícula promedio a 0,05 μ m, mientras que el procesamiento a 15 K psi produjo un tamaño de partícula promedio de 0,08 μ m. El uso de excipientes con mayor peso molecular dio como resultado partículas más grandes en comparación con el uso de excipientes con menor peso molecular, mientras que las incorporaciones de disolventes tienen menos impacto en el aumento del tamaño de partícula. En una baja concentración de excipientes de polímero, la humectación de 200 mg/ml de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2- (metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida fue insuficiente, lo que resultó en el taponamiento del procesador. Tras la dilución de 200 mg/ml a 25 mg/ml con agentes tensioactivos específicos, la solubilidad aumentó 40 veces durante 40 minutos. Las imágenes mostraron que las nanopartículas se desaglomeran mientras se hinchan ligeramente hasta convertirse en 0,10 μ m (D_{90}).

Las nanosuspensiones estables de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1- (3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida se lograron mediante estabilizadores sin recristalización. La presión y el tiempo óptimos del proceso resultaron en un tamaño de partícula promedio de 0,05 μ m. La solubilidad se puede mejorar reformulando las nanosuspensiones procesadas con microfluidización con agentes tensioactivos mientras aumenta ligeramente el tamaño de partícula.

Ejemplo 5. Nanosuspensión de (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona} obtenible a través del proceso de microfluidización

Se formó una nanosuspensión de (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona} agitando el compuesto micronizado en una solución acuosa de excipiente donde la solución incluye PVP, CMC, HPMC, PEG, PEO, Transcutol o glicerina y/o agentes tensioactivos tales como vitamina E-TPGS, Tween 20 o SLS, para humedecer y solubilizar, seguido por la etapa de pasar a través del procesador de microfluidizador de alta cizalla. La distribución del tamaño de partícula de las suspensiones resultantes se mide mediante un analizador de tamaño de partícula por difracción láser. Las imágenes de las partículas fueron tomadas utilizando un microscopio.

La nanosuspensión de 200 mg/ml de (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona} es físicamente estable a temperatura ambiente durante 2 meses, en base a las imágenes y análisis de

tamaño de partículas. El procesamiento de la nanosuspensión a 27 K psi utilizando 130 pases reduce el tamaño de partícula promedio más significativamente que el uso de presión de 15 K psi. En una baja concentración de excipientes de polímero, la humectación de 200 mg/ml de (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona} es insuficiente. Tras la dilución de 200 mg/ml a 25 mg/ml con agentes tensioactivos específicos, la solubilidad aumenta significativamente.

Ejemplo 6. Mejora de la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble basado en estudios farmacocinéticos

Se llevó a cabo una evaluación farmacocinética de cuatro formulaciones de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida en monos Cynomolgus macho después de la administración oral. Las formulaciones de dosificación oral por sonda se agitaron continuamente a lo largo de la dosificación. El tubo de sonda se enjuagó con 10 ml de agua del grifo o una solución tensioactiva después de la dosificación. Las concentraciones séricas individuales y medias y los parámetros farmacocinéticos de las nanosuspensiones B, C y D frente a una suspensión E micronizada de control en CMC al 1% se enumeran en la Tabla 1. La absorción fue más rápida en la nanosuspensión D con un T_{max} de 2 h. Los valores de C_{max} y $ABC_{0-24 h}$ para la nanosuspensión D fueron 1169 ng/ml y 18793 ng h/ml, respectivamente. El $ABC_{0-24 h}$ (12780 ng h/ml) de la suspensión de control E se utilizó como referencia para calcular la exposición relativa. En el nivel de dosis de 250 mg/kg, los datos de ABC_{0-24h} muestran que la mejora de la exposición relativa por nanosuspensiones B, C y D es del 107%, 129% y 147%, respectivamente. En la Figura 3 se representa el perfil de concentración plasmática media en el tiempo de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida con desviación típica.

Ejemplo 7. El efecto de la reducción del tamaño de partícula en la biodisponibilidad

Aunque las nanosuspensiones B y C contenían 25 mg/ml de ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida con 1,5% de Labrasol y 1,5% de vitamina E TPGS, se dejó que la nanosuspensión B se dispersara en los agentes tensioactivos durante la noche, mientras que la nanosuspensión C se administró secuencialmente con los agentes tensioactivos. Se observó que el tamaño de partícula de la nanosuspensión C aumentó ligeramente durante la noche. La reducción del tamaño de partícula tuvo un efecto positivo en la mejora de la biodisponibilidad. La D_{50} de la nanosuspensión C analizada por volumen fue de 0,73 μm (en número, 0,04 μm), mientras que la D_{50} de la nanosuspensión B fue de 0,46 μm (en número, 0,04 μm). La D_{50} de la nanosuspensión A original de 200 mg/ml fue de 0,39 μm (0,03 μm). La nanosuspensión B con un tamaño de partícula más bajo resultó en una biodisponibilidad mayor que la de la nanosuspensión C.

Ejemplo 8. Comparación del perfil de disolución

La nanosuspensión F se preparó diluyendo 200 mg/ml de nanosuspensión A con un 0,6% de SLS y agitando durante 4 horas. Las mismas condiciones se aplicaron a la misma cantidad de API para materiales micronizados y molidos. La apariencia de la nanosuspensión F, las suspensiones API micronizadas y molidas se muestra en la Figura 4.

Se transfirió una parte alícuota de la nanosuspensión F, suspensiones de API micronizadas y molidas a recipientes que contenían lauril sulfato de sodio al 0,1%. Los perfiles de disolución de estas tres suspensiones se determinaron mediante Pion μ Dissolution. Los resultados mostraron que la velocidad de disolución se clasificó de la siguiente manera: nanosuspensión F > API micronizado > API molido (Figura 5).

Ejemplo 9. Desaglomeración de nanopartículas de un fármaco poco soluble

Los perfiles de tamaño de partícula en volumen de la nanosuspensión A original, diluida a 25 mg/ml con SLS al 0,2% y agitada a 300 rpm durante 30 min y 120 min, se controlaron mediante un analizador de tamaño de partícula Cilas. En la Figura 6 se muestran los resultados. La superposición de la medición indica que la desaglomeración de nanopartículas a una concentración de SLS del 0,2% se optimizó en la agitación durante 30 minutos. Esta condición de formulación es la nanosuspensión D actual, que corresponde a la mejora *in vivo* del 147% de la exposición relativa.

Si bien la invención precedente se ha descrito con cierta minuciosidad a modo ilustrativo y de ejemplo a los efectos de lograr claridad y comprensión, resultará evidente para los expertos en la materia en virtud de las enseñanzas de la presente invención que podrán realizarse ciertos cambios y modificaciones a las mismas sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una nanosuspensión de un fármaco poco soluble con una biodisponibilidad mejorada, dicho procedimiento comprende:
- 5 a) agitar el fármaco, que ha sido micronizado, en una solución acuosa de excipiente polimérico en ausencia de agentes tensioactivos; y
- b) pasar el concentrado obtenido en la etapa a) a través de un procesador de microfluidizador de alta cizalla para obtener la nanosuspensión
- 10 c) diluir el concentrado obtenido en la etapa b) inmediatamente antes de la administración con un diluyente que comprende uno o más agentes tensioactivos, donde el fármaco poco soluble es ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida o (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona}, y donde la solución acuosa de excipiente polimérico comprende HPMC E5.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la nanosuspensión es para administración oral.
3. Una nanosuspensión estable de un fármaco poco soluble obtenible por:
- a) agitar el fármaco, que ha sido micronizado, en una solución acuosa de excipiente polimérico en ausencia de
- 20 agentes tensioactivos; y
- b) pasar el concentrado obtenido en la etapa a) a través de un procesador de microfluidizador de alta cizalla, donde dicha nanosuspensión es adecuada para el almacenamiento a largo plazo, donde el fármaco poco soluble es ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida o (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona} y una solución acuosa de excipiente
- 25 polimérico comprende HPMC E5.
4. La nanosuspensión de la reivindicación 3, que es estable a 5°C durante más de 2 semanas.
5. La nanosuspensión de la reivindicación 3 o 4, que es estable a 5°C durante más de 2 meses.
- 30 6. La nanosuspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que es estable a 5 °C durante más de 6 meses.
7. La nanosuspensión de la reivindicación 3, que es estable a temperatura ambiente durante más de 2
- 35 semanas o que es estable a temperatura ambiente durante más de 2 meses, o que es estable a temperatura ambiente durante más de 6 meses.
8. La nanosuspensión de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, que está adaptada para administración oral.
- 40 9. Un fármaco poco soluble para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto mediante una terapia, dicho procedimiento comprende:
- a) agitar el fármaco, que ha sido micronizado, en una solución acuosa de excipiente polimérico en ausencia de
- 45 agentes tensioactivos;
- b) pasar el concentrado obtenido en la etapa a) a través de un procesador de microfluidizador de alta cizalla;
- c) diluir el concentrado obtenido en la etapa b) inmediatamente antes de la administración con un diluyente que comprende uno o más agentes tensioactivos; y
- d) administrar la formulación diluida al sujeto
- 50 donde el fármaco poco soluble es ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida o (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona} y una solución acuosa de excipiente polimérico comprende HPMC E5.
10. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 9, donde el agente tensioactivo es un agente tensioactivo no iónico.
- 55 11. El fármaco poco soluble para su uso en una de las reivindicaciones 9 o 10, donde el agente tensioactivo no iónico es vitamina E-TPGS, Labrasol o Tween-20.
12. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 9, donde el agente tensioactivo es un agente tensioactivo iónico.
- 60 13. El fármaco poco soluble para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 12, donde el agente tensioactivo iónico es SLS.
14. El fármaco poco soluble para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde el diluyente comprende además un co-disolvente.
- 65

15. El fármaco poco soluble para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, donde el co-disolvente es transcutool, PEG 300-8000, glicerol o etanol.
- 5 16. El fármaco poco soluble para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, donde la nanosuspensión se administra por vía oral.
17. Un fármaco poco soluble para su uso en un procedimiento para tratar a un sujeto mediante una terapia, dicho procedimiento comprende:
- 10 a) agitar el fármaco, que ha sido micronizado, en una solución acuosa de excipiente polimérico en ausencia de agentes tensioactivos;
- b) pasar el concentrado obtenido en la etapa a) a través de un procesador de microfluidizador de alta cizalla;
- c) administrar el concentrado obtenido en la etapa b) a un sujeto; y
- 15 d) administrar un diluyente que comprende uno o más agentes tensioactivos al sujeto, donde el concentrado y el diluyente se mezclan *in situ*, donde el fármaco poco soluble es ciclopropil-N-{2- [(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisindolina-4-il}carboxamida o (+)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisindolina- 1,3-diona} y donde la solución acuosa de excipiente polimérico comprende HPMC E5.
18. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 17, donde el agente tensioactivo es un agente tensioactivo no iónico.
- 20 19. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 18, donde el agente tensioactivo no iónico es vitamina E-TPGS, Labrasol o Tween-20.
- 25 20. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 17, donde el agente tensioactivo es un agente tensioactivo iónico.
21. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 17 o 20, donde el agente tensioactivo iónico es SLS.
- 30 22. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 17 a 21, donde el diluyente comprende además un co-disolvente.
23. El fármaco poco soluble para su uso en la reivindicación 17 a 22, donde el co-disolvente es transcutool, PEG 300-8000, glicerol o etanol.
- 35

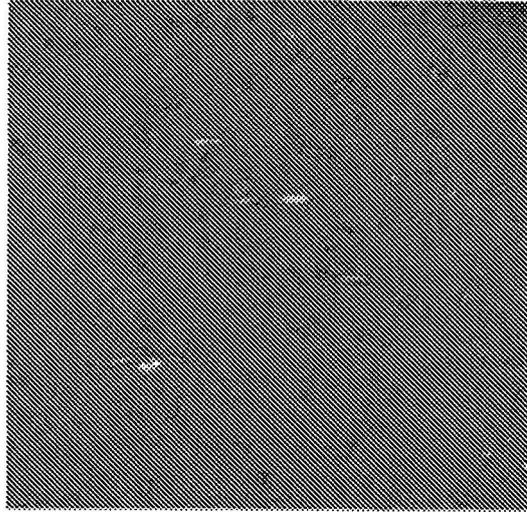


Figura 1C

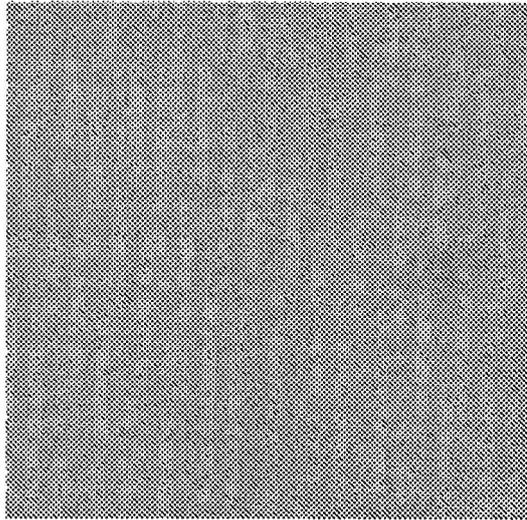


Figura 1B

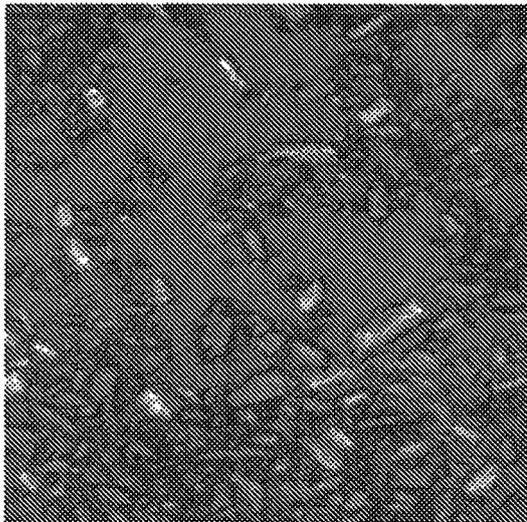


Figura 1A

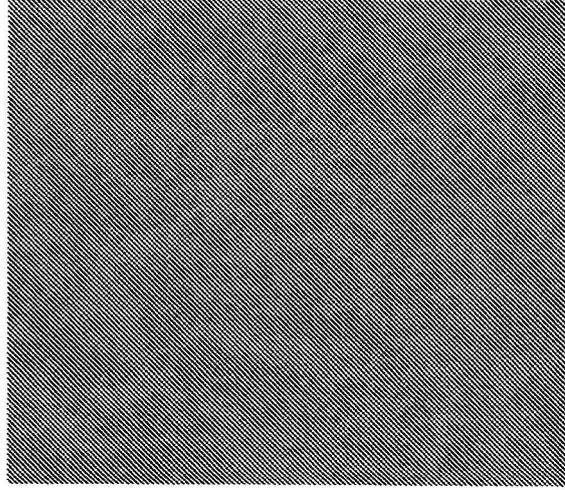


Figura 2C

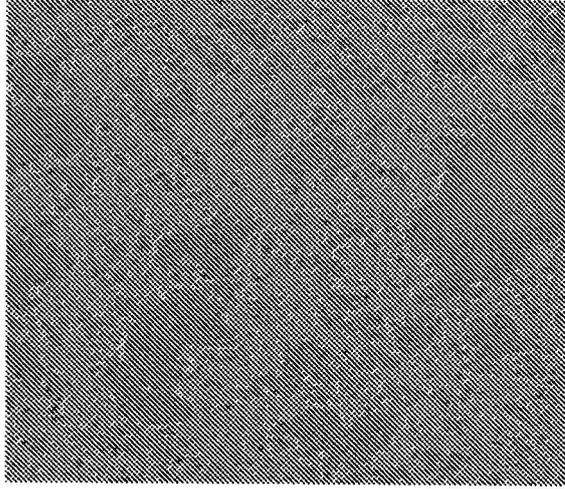


Figura 2B

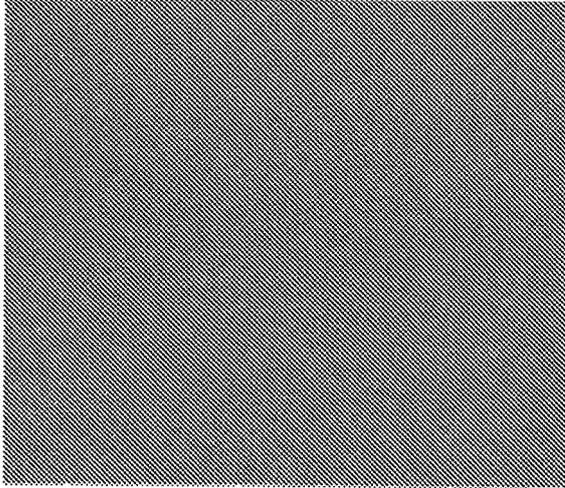


Figura 2A

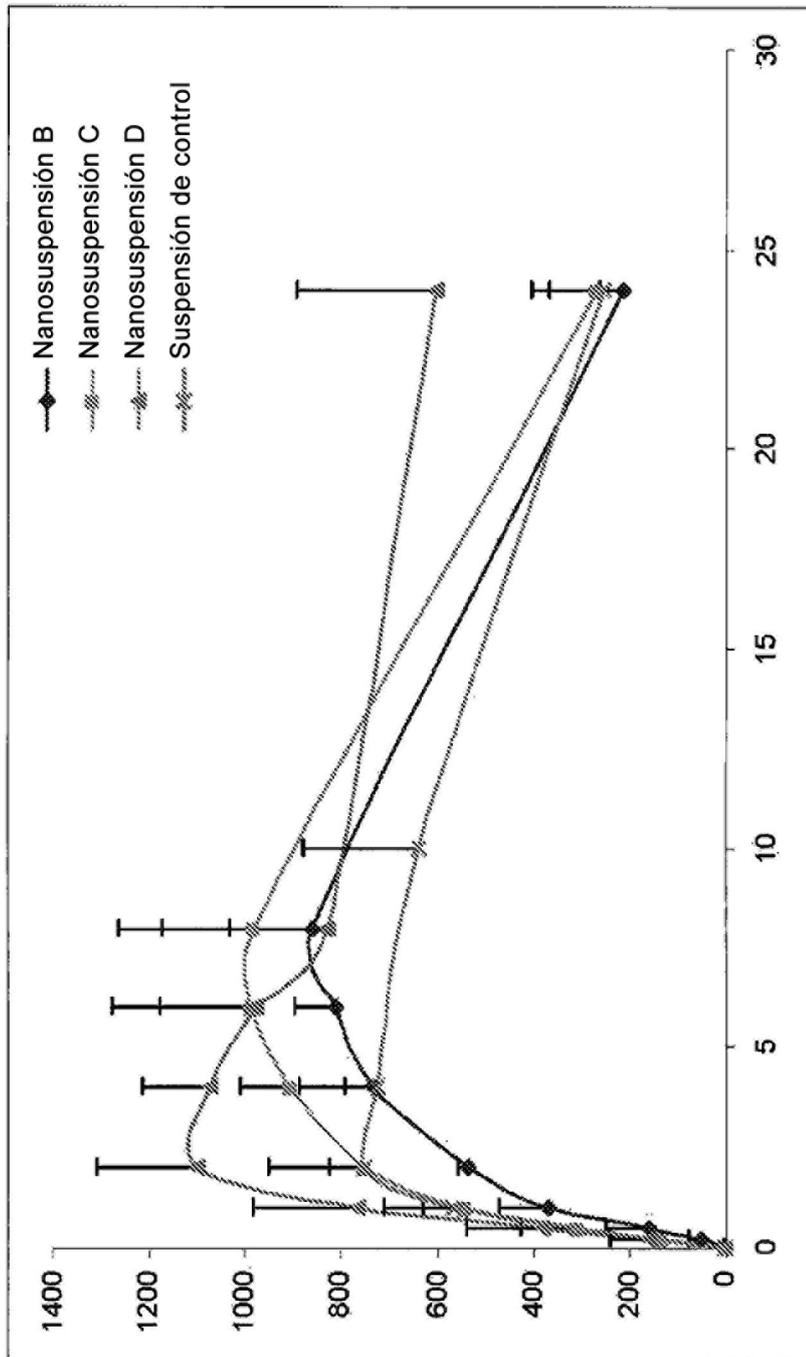


Figura 3

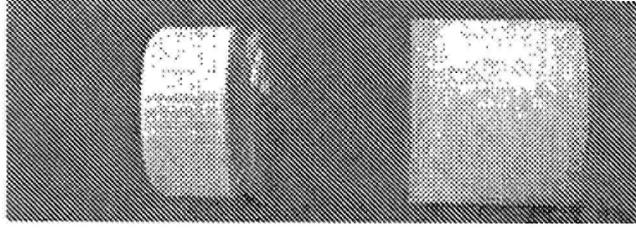


Figura 4C

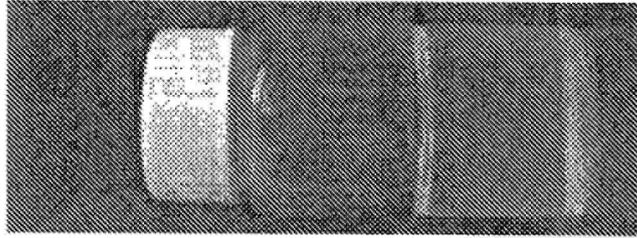


Figura 4B

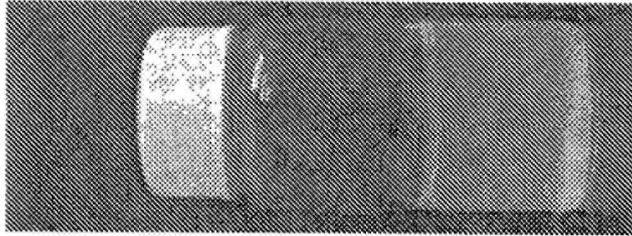


Figura 4A

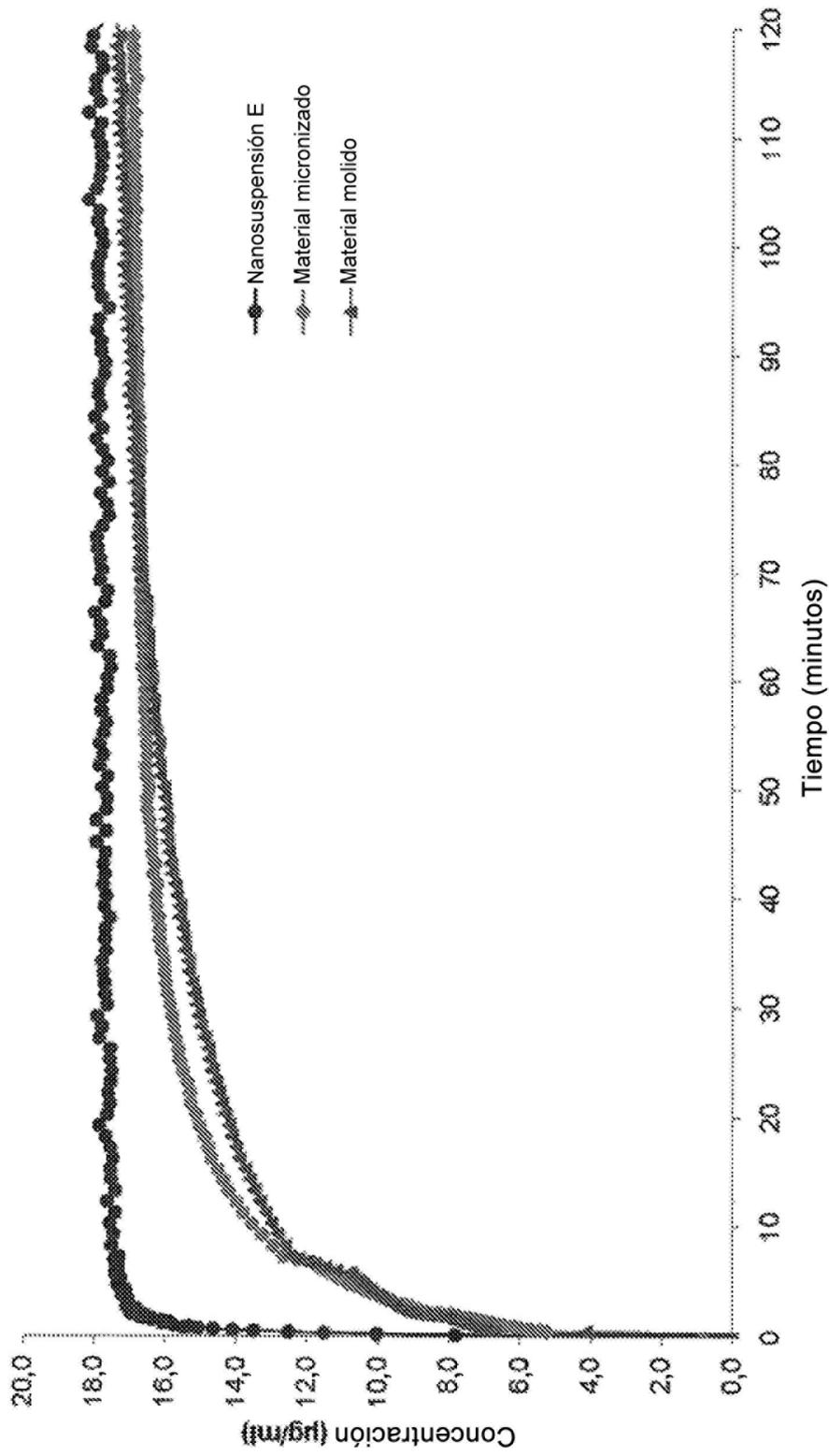


Figura 5

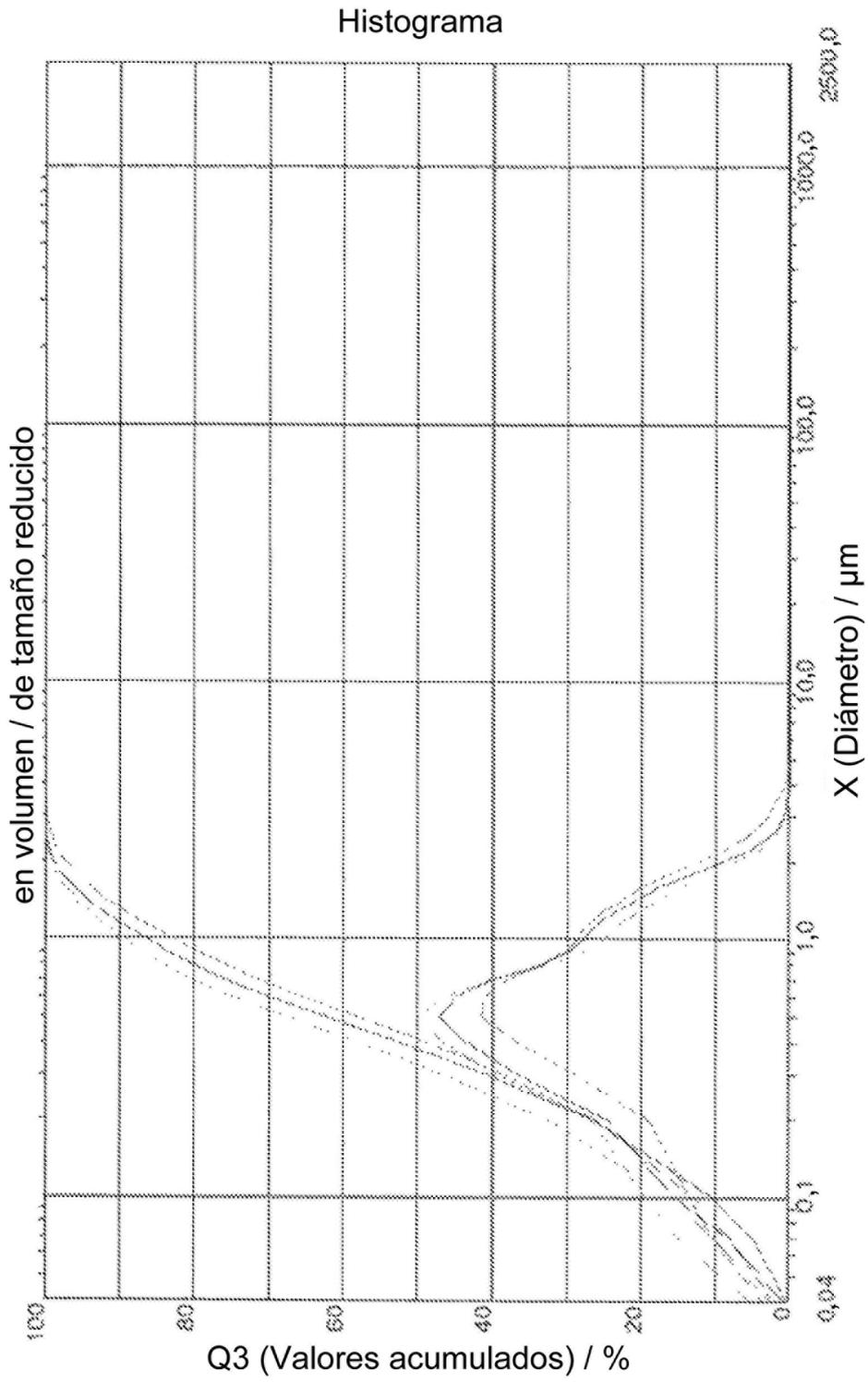


Figura 6