

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 881**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2008 PCT/IL2008/001294**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2009 WO09040818**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08832858 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2200588**

54 Título: **Composiciones que comprenden compuestos activos lipófilos y método para su preparación**

30 Prioridad:

**25.09.2007 US 975066 P**  
**25.09.2007 US 975045 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2019**

73 Titular/es:

**FORMULEX PHARMA INNOVATIONS LTD.**  
**(100.0%)**  
**18 Einstein Street**  
**74140 Ness-Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**TEMTSIN KRAYZ, GALIA;**  
**AVERBUCH, MARYANA;**  
**GITIS, LARISA y**  
**ZELKIND, ILYA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 731 881 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

Composiciones que comprenden compuestos activos lipófilos y método para su preparación

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden compuestos activos lipófilos y polímeros, y más concretamente a composiciones farmacéuticas que comprenden fármacos lipófilos para la administración oral.

### Antecedentes de la invención

10 Las sustancias fármaco lipófilas que tienen poca solubilidad en agua son una clase de fármacos en auge con creciente aplicabilidad en una diversidad de áreas terapéuticas para una diversidad de patologías. Muchos compuestos aprobados para un uso farmacéutico son compuestos lipófilos con solubilidad y biodisponibilidad limitadas. Los compuestos relativamente insolubles, es decir, con una solubilidad en agua menor que 200 µg/ml, pueden mostrar una prometedora actividad farmacéutica, pero su desarrollo como productos farmacéuticos, en particular en una forma de dosificación oral, constituye un reto significativo para la industria farmacéutica.

15 Entre las principales barreras para un transporte de fármacos eficaz se encuentran la solubilidad y la estabilidad. Para ser absorbido en el cuerpo humano, un compuesto debe ser soluble en agua y grasas (lípidos). Sin embargo, la solubilidad en agua a menudo está asociada con una baja solubilidad en grasas y viceversa.

20 Por tanto, la solubilidad y la estabilidad son grandes obstáculos que impiden el desarrollo de agentes terapéuticos. La solubilidad acuosa es una propiedad necesaria, pero con frecuencia esquiva, para las formulaciones de las complejas estructuras orgánicas que se encuentran en los productos farmacéuticos. Los sistemas de formulación tradicionales para fármacos muy insolubles han implicado una combinación de disolventes orgánicos, tensioactivos y condiciones extremas de pH. Estas formulaciones a menudo son irritantes para el paciente y pueden provocar reacciones adversas. A veces, estos métodos son inadecuados para solubilizar la cantidad suficiente de un fármaco para una formulación parenteral.

25 La biodisponibilidad se refiere al grado al cual un fármaco se hace disponible para el tejido diana o cualquier diana alternativa *in vivo* (es decir, receptores, tumores, etc.) después de ser administrado al cuerpo. Una mala biodisponibilidad es un problema significativo que aparece en el desarrollo de composiciones farmacéuticas, en particular las que contienen un ingrediente activo que es poco soluble en agua. Los fármacos poco solubles en agua tienden a ser eliminados del tracto gastrointestinal antes de ser absorbidos hacia la circulación.

30 Para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles, se han usado varias técnicas, tales como (i) la selección de polimorfos, hidratos o sales más solubles; (ii) la adición de aditivos, tales como tensioactivos, para solubilizar el fármaco; y (iii) el uso de la reducción del tamaño de partícula (por ejemplo, micronización), que aumenta el área del fármaco en contacto con el medio, para acelerar la disolución. Sin embargo, estas técnicas a veces son inadecuadas para proporcionar una solubilidad satisfactoria.

35 Se han desarrollado estrategias de solubilización más sofisticadas en años recientes, basadas en: (i) una nueva generación de tecnologías de reducción de tamaño; (ii) agentes solubilizantes avanzados que "arrastran" al fármaco insoluble hacia una disolución y aumentan la miscibilidad del fármaco con el medio acuoso; y (iii) el uso de formas amorfas o mezclas eutécticas para reducir las barreras termodinámicas para la disolución.

40 Con respecto a la reducción del tamaño, se sabe que la tasa de disolución de un fármaco en partículas puede aumentar a medida que aumenta la superficie específica, es decir, disminuye el tamaño de partícula. En general, se acepta que los fármacos insolubles en agua o poco solubles en agua pueden hacerse más biodisponibles cuando se presentan en forma de partículas pequeñas. Las nuevas técnicas para la reducción del tamaño reducen el tamaño de partícula en un grado mucho mayor que el observado previamente; así, la micronización del pasado ha sido reemplazada por nuevas tecnologías que producen nanopartículas, que son aproximadamente 1000 veces más pequeñas. Más allá del notable aumento en la superficie específica que se observa con las nanopartículas (y los consecuentes efectos sobre la tasa de disolución), se ha sugerido que el uso de partículas en la gama del nanotamaño puede incluso aumentar la solubilidad de saturación de un fármaco en un medio acuoso y permitir la supersaturación local.

45 Las nanopartículas pueden generarse por muchos medios diferentes, tales como la reducción de tamaño mediante técnicas de molienda avanzadas o mediante precipitación. Sin embargo, después de la formación de las nanopartículas de fármaco, muchas de estas técnicas se enfrentan a un problema común: la tendencia de las partículas de fármaco muy pequeñas a aglomerarse. Muchas de las invenciones en el campo se centran en la prevención de esta aglomeración, a menudo revistiendo las nanopartículas.

50 Existe una serie de tecnologías de solubilización para fármacos insolubles en agua, tales como nanosuspensiones, nanopartículas, liposomas, ciclodextrinas, dendrímeros, micro- y nanoencapsulación, y dispersión sólida, pero cada una de estas tecnologías tiene una serie de desventajas significativas.

Uno de los métodos empleados para aumentar la superficie específica de partículas y, por tanto, para potenciar la solubilidad de compuestos insolubles en agua en formulaciones de fármacos, es preparar una dispersión sólida de sustancias farmacéuticas insolubles en matrices poliméricas solubles en agua de alto peso molecular, que actúan como un puente de solubilidad entre el compuesto insoluble y un medio acuoso (Christian Leuner y Jennifer Dressman, 2000, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50:47-60). Una dispersión sólida siempre contiene al menos dos componentes: una matriz y un fármaco. La matriz puede ser amorfa o cristalina, y el fármaco puede dispersarse dentro de la matriz como una dispersión molecular o como cristales de nanotamaño o como partículas amorfas. En la actualidad, no está clara la forma en que las interacciones complejas entre fármaco-matriz y disolvente acuoso mejoran la solubilidad del fármaco.

Las dispersiones sólidas se clasifican, desde el punto de vista fisicoquímico, como eutécticas, disoluciones sólidas, disoluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitados amorfos en un vehículo vítreo o cristalino, formación de complejos y/o una combinación de los diferentes sistemas. Con la elección adecuada de los polímeros también es posible aumentar significativamente la solubilidad de la sustancia fármaco. Aunque existen pocos fármacos comercializados que se hayan formulado como una dispersión sólida, el principal obstáculo ha sido que son insuficientemente estables, y, para poder aplicar estas dispersiones ampliamente en el campo farmacéutico, son necesarias mejoras significativas en la estabilidad.

La formación de una mezcla estable de una matriz polimérica y un fármaco, que maximice las propiedades de disolución del fármaco cuando se expone a un medio acuoso (fluido GI) y que sea preferiblemente tan uniforme como sea posible, es el objetivo cuando se preparan disoluciones sólidas.

Las formas de dosificación de dispersiones sólidas pueden formarse mediante el método del disolvente, mediante secado por pulverización, mediante el pulverizado de una disolución del fármaco sobre el vehículo en un granulador de lecho fluido, mediante extrusión en estado fundido, mediante fusión en estado fundido, con un extrusor de huso doble, evaporación, curado, microondas, molienda, ultrasonidos, agitación mediante mezcla mecánica, tal como molienda con bolas y mediante mezclado mecánico a una temperatura elevada, pero que no llegue a la temperatura de fusión. Véanse, por ejemplo, los documentos US 4.880.585, US 5.456.923, US 6.254.889, US 6.387.401, US 6.706.283, US 6.599.528 y US 2004/0013697.

El método del disolvente para la preparación de dispersiones sólidas de fármacos poco solubles implica la disolución del material de matriz en un disolvente. El fármaco se suspende o se disuelve en la mezcla de matriz-disolvente, y el disolvente después se retira para dejar una mezcla de fármaco y matriz. Los métodos de separación incluyen precipitación, liofilización, secado al vacío o secado por pulverización.

Disolver el fármaco y la matriz en un disolvente común es un problema considerable. Si se emplean unas bajas concentraciones del fármaco y una gran cantidad de disolvente, el proceso de retirar el disolvente será caro y poco práctico. Se han usado tensioactivos, tales como Tween, y agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas, aunque esto puede conducir a bajas cargas del fármaco y altas concentraciones de tensioactivos, que entonces cambian las propiedades de la matriz y pueden ser mal tolerados o incluso tóxicos. Los disolventes adecuados solo pueden encontrarse en los considerados por la FDA como tóxicos, lo cual hace que sean poco factibles para un uso farmacéutico.

Así, a pesar de muchos años de investigación y desarrollo, y a pesar de su promesa teórica, la estrategia de las dispersiones sólidas ha demostrado ser limitada en su aplicación práctica. Sus problemas incluyen: (i) falta de un marco científico y la necesidad de usar el ensayo y error (solo una matriz específica para un fármaco específico); (ii) problemas de cambio de escala con los métodos usados; y (iii) problemas con la estabilidad física y química del fármaco-matriz polimérica. Los problemas con la selección de la matriz son debidos a la incompatibilidad mutua de los diversos requisitos: baja higroscopicidad, rápida disolución, estabilidad y facilidad de fabricación. Así, por ejemplo, una matriz polar, que ayuda a la disolución, cuando se combina con un fármaco lipófilo, es inherentemente propensa a la separación de las fases, una tendencia que puede magnificarse si la matriz polar también es higroscópica, lo cual reduce la estabilidad. Por otra parte, una matriz estable requiere una baja movilidad molecular (para evitar los cambios de fase del fármaco), y esto normalmente requiere un alto peso molecular, lo cual dificulta encontrar un disolvente común para el fármaco y el polímero. Sin embargo, si la matriz está formada por un polímero menos polar, para encontrar con más facilidad un disolvente común, entonces la tasa de disolución se altera. Sería muy deseable encontrar la matriz ideal y un proceso de producción sencillo.

El documento US 5.145.684 describe partículas dispersables que consisten fundamentalmente en una sustancia fármaco cristalina que tiene un modificador de la superficie adsorbido sobre su superficie en una cantidad suficiente para mantener un promedio de tamaño de partícula eficaz de menos de aproximadamente 400 nm, y las dispersiones que contienen las partículas muestran una inesperada biodisponibilidad.

El documento WO 2004/069138 describe un proceso para preparar un producto farmacéutico en dispersión sólida que contiene un ingrediente activo farmacéutico y un polímero, en el que el ingrediente activo farmacéutico es relativamente insoluble y tiene un punto de transición vítrea o punto de fusión menor que el polímero soluble en agua elegido, que comprende en primer lugar licuar o ablandar el ingrediente activo y después añadir el polímero para

producir una mezcla del ingrediente activo farmacéutico licuado o ablandado con el polímero, después dejar que dicha mezcla licuada o ablandada se licúe totalmente, después dejar que dicha mezcla forme una dispersión molecular de ingrediente activo farmacéutico y polímero, y después solidificar dicha dispersión para crear una dispersión sólida. Los polímeros preferidos son polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).  
5 También pueden usarse polímeros hidrófobos y mezclas de polímeros. El ingrediente activo farmacéutico preferiblemente primero se funde y después se mezcla con el polímero soluble en agua.

El documento US 6.337.092 describe composiciones farmacéuticas que comprenden micropartículas estables de tamaño micrónico y submicrónico, estabilizadas estérica y electrostáticamente, de fármacos insolubles en agua o poco solubles, teniendo las partículas unas superficies revestidas con fosfolípidos y estando estabilizadas con una  
10 combinación de un modificador de la superficie de fosfolípidos cargado altamente purificado y un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

El documento US 2002/009494 describe una composición que comprende dispersiones sólidas secadas por pulverización, que comprenden un fármaco poco soluble y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) que proporciona una mayor solubilidad acuosa y/o biodisponibilidad en un entorno de uso.

15 El documento US 2004/0052847 describe un método para fabricar una forma de dosificación oral de un agente activo, comprendiendo dicho método las etapas de: proporcionar una disolución de trabajo de una sola fase que comprende un agente activo, agua, un polímero soluble en agua y un disolvente, seleccionándose dicho disolvente del grupo que consiste en alcohol, acetona y sus mezclas; proporcionar partículas nucleares formadas a partir de un material farmacéuticamente aceptable; combinar dicha disolución de trabajo con dichas partículas para producir  
20 partículas revestidas con el agente activo; secar dichas partículas revestidas con el agente activo; y conformar dichas partículas secadas en una forma de dosificación oral.

Numerosas patentes/solicitudes de patente tratan de la preparación de composiciones que comprenden fenofibrato, un fármaco lipófilo útil para tratar la hiperlipidemia, en particular para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes en riesgo de una enfermedad cardiovascular. Así, se han desarrollado o propuesto varias  
25 composiciones para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad del fenofibrato y para reducir el efecto de los alimentos en los niveles en sangre del fármaco activo.

El documento US 4.961.890 describe un proceso para preparar una formulación de liberación controlada que contiene fenofibrato en una capa intermedia en forma de micropartículas cristalinas incluidas dentro de los poros de una matriz inerte. Sheu M.T. *et al.* (Int. J. Pharm., 103:137-146, 1994) han indicado que una dispersión de  
30 fenofibrato en polivinilpirrolidona (PVP) sigue manteniendo la misma forma cristalina del propio fármaco. Palmieri G.F. *et al.* (Pharma Sciences, 6:188-194, 1996) han indicado que puede prepararse una dispersión de fenofibrato cristalino en PEG 4000.

Los documentos US 6.074.670, US 6.277.405, US 6.589.522 y US 6.652.881 (otorgados a Laboratoires Fournier) describen una composición de fenofibrato de liberación inmediata que comprende un vehículo hidrosoluble inerte  
35 cubierto por al menos una capa que contiene un ingrediente activo de fenofibrato en una forma micronizada que tiene un tamaño menor que 20  $\mu\text{m}$ , un polímero hidrófilo y un tensioactivo, y opcionalmente una o más fases o capas externas.

El documento US 6.368.622 (otorgado a Abbott Laboratories) describe un proceso para preparar una formulación sólida de un fibrato, en particular fenofibrato, que muestra una disolución más rápida, que comprende formar una  
40 mezcla del fibrato con un tensioactivo sólido, y granular la mezcla mediante fusión, mezclado y congelación, y después formar opcionalmente una forma de dosificación terminada. El documento US 6.465.011 (Abbott Laboratories) describe una composición que comprende un fibrato, en particular fenofibrato, disuelto en un vehículo polimérico hidrófilo y amorfo en el que dicho fibrato está presente como una fase amorfa metaestable. El documento WO 00/72829 (Abbott Laboratories) describe una composición para fármacos que regulan lípidos que incluye  
45 fenofibrato, que comprende el fármaco activo y un excipiente en una mezcla eutéctica.

Los documentos US 7.037.529 y US 7.041.319 (otorgados a Laboratoires Fournier) describen composiciones de fenofibrato que comprenden granulados, en las que los granulados comprenden partículas portadoras inertes revestidas con una mezcla que comprende al menos un polímero hidrófilo, fenofibrato micronizado y opcionalmente un tensioactivo, y en la que la composición tiene una alta tasa de disolución en disoluciones de tensioactivos.

50 El documento US 2006/0222707, otorgado a Teva Pharmaceuticals, describe una composición farmacéutica que comprende un fármaco de fibrato, en particular fenofibrato, en asociación íntima con una mezcla de tensioactivos que comprende PEG 6000 y poloxámero 407. La composición se prepara mediante un proceso que comprende: (a) proporcionar mentol fundido; (b) mezclar el mentol fundido con el fármaco de fibrato y una mezcla de tensioactivos que comprende PEG 6000 y poloxámero 407 para disolver al menos parte del fármaco de fibrato y la mezcla de  
55 tensioactivos, y retirar el mentol mediante sublimación.

El documento WO 2006/060817 (Abbott Laboratories) describe una composición farmacéutica oral que comprende fenofibrato y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en forma de una dispersión sólida que forma una

suspensión tras ponerse en contacto con un medio acuoso. La suspensión comprende partículas de fenofibrato cristalinas y/o amorfas de diversos tamaños de partícula. Las dispersiones sólidas se preparan mediante un método de extrusión en estado fundido.

5 Los documentos US 2003/0224058 (ahora US 7.276.249), US 2004/0058009, US 2004/0087656 y US 2005/0276974, US 2006/0110444, US 2006/0222707 y WO 2004/041250 (otorgados a Elan Pharma y Fournier Laboratories) describen composiciones de nanopartículas que comprenden un fibrato, preferiblemente fenofibrato, y al menos un estabilizante de la superficie adsorbido sobre la superficie de las partículas de fibrato. Las partículas de fenofibrato tienen un promedio de tamaño de partícula eficaz menor que aproximadamente 2000 nm y se obtienen mediante técnicas de molienda, homogeneización o precipitación y después revistiendo con estabilizantes de la superficie para evitar la agregación. Las formulaciones que contienen fenofibrato como nanopartículas o como una dispersión molecular en una forma de dosificación sólida eliminan el efecto de los alimentos asociado con el fenofibrato.

Algunas publicaciones más recientes describen métodos y composiciones que comprenden fármacos de baja solubilidad y dos polímeros.

15 El documento US 2003/0104063 describe una composición farmacéutica que comprende: (a) una dispersión sólida que comprende un fármaco de baja solubilidad y una matriz (que puede estar formada por uno o más polímeros), en la que al menos una porción principal de dicho fármaco endicha dispersión es amorfo; y (b) un polímero que potencia la concentración que mejora aún más la solubilidad en el entorno de uso y puede no ser parte de la dispersión de fármaco/matriz, y en su lugar se mezcla con las partículas de fármaco/matriz o se administra por separado.

El documento US 2003/0228358 describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión amorfa sólida de un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración, administrada junto con un material formador de una microfase lipófila, que puede estar presente como parte de la dispersión amorfa sólida o mezclado con la dispersión o incluso administrado por separado con la dispersión.

25 El documento US 2007/0141143 describe una composición sólida que comprende una pluralidad de partículas, y dichas partículas comprenden un fármaco de baja solubilidad y un poloxámero, y al menos una porción sustancial de dicho fármaco en dichas partículas es amorfo y está en contacto íntimo con dicho poloxámero en dichas partículas, y comprende además opcionalmente un polímero potenciador de la concentración.

30 El documento US 2007/0148232 describe composiciones sólidas con mayor estabilidad física, que comprenden un fármaco amorfo de baja solubilidad, un poloxámero y un polímero estabilizante, preferiblemente un polímero celulósico. Las composiciones se preparan mediante un proceso basado en un disolvente y secado por pulverización, y proporcionan una buena estabilidad física durante la conservación y una potenciación de la concentración del fármaco disuelto cuando se administra en un entorno acuoso.

35 En la actualidad, las estatinas están entre los fármacos más terapéuticamente eficaces disponibles para reducir el nivel del LDL en la corriente sanguínea de un paciente en riesgo de una enfermedad cardiovascular. Se sabe que las estatinas aumentan los niveles de colesterol HDL y disminuyen los niveles de triglicéridos totales. Las principales estatinas que se emplean en la actualidad en productos terapéuticos son: pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina.

40 El documento US 2001/0006662 describe una composición que comprende un agente regulador de lípidos, por ejemplo, atorvastatina o pravastatina, disuelto o dispersado en un polímero amorfo hidrófilo, en la que dicho agente regulador de lípidos está presente como una fase amorfa metaestable. El documento WO 03/103640 describe una composición de nanopartículas (promedio de tamaño de partícula eficaz menor que aproximadamente 2000 nm) que comprende una estatina, tal como lovastatina o simvastatina, que incluye un estabilizante de la superficie o combinaciones de estatinas y otros agentes que disminuyen el colesterol. El documento US 2002/0034546 describe una composición farmacéutica que es útil para disminuir el colesterol y para reducir el riesgo de un infarto de miocardio, que incluye una estatina, tal como pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina o fluvastatina, en combinación con aspirina, de manera que se minimiza la interacción de la aspirina con la estatina y se minimizan los efectos secundarios de la aspirina.

50 Se han descrito composiciones que comprenden fenofibrato y una estatina. El documento US 2005/0096391 describe un material en partículas que comprende fenofibrato y rosuvastatina en un vehículo hidrófobo, hidrófilo o miscible en agua. Los documentos US 2006/0068015 y US 2007/0009603 describen composiciones farmacéuticas en forma de partículas o en formas de dosificación sólidas que comprenden una combinación de fenofibrato y atorvastatina, que se fabrican sin necesidad de añadir agua o un medio acuoso, y que comprenden al menos 80% de las sustancias activas fenofibrato y atorvastatina en forma disuelta u, opcionalmente, atorvastatina en forma micronizada, para asegurar una biodisponibilidad adecuada.

55 Se han descrito composiciones que comprenden tacrolimus, un fármaco lipófilo inmunosupresor que se emplea principalmente después de un trasplante de órganos alogénico para evitar el rechazo del órgano. El documento US 2006/0159766 se dirige a composiciones de tacrolimus en nanopartículas que comprenden partículas de tacrolimus

que tienen un promedio de tamaño de partícula eficaz menor que aproximadamente 2000 nm y al menos un estabilizante de la superficie. El documento US 2006/0287352 describe una composición de liberación modificada que comprende tacrolimus que puede revestirse con un revestimiento entérico y/o puede comprender una dispersión sólida o una disolución sólida de tacrolimus en un vehículo hidrófilo o miscible en agua y uno o más agentes modificadores de la liberación y/o puede comprender una dispersión sólida o una disolución sólida de tacrolimus en un vehículo anfílico o hidrófobo y, opcionalmente, uno o más agentes modificadores de la liberación. El documento US 6.884.433 describe una formulación de liberación sostenida que comprende una composición de dispersión sólida, en la que la composición de dispersión sólida comprende tacrolimus o su hidrato, en una mezcla que comprende un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua, y un excipiente.

El documento US 2004/0198645 describe una composición farmacéutica sólida que comprende un fármaco poco soluble en agua (por ejemplo, ciclosporina A), un polímero que es sólido a temperatura ambiente, y un tensioactivo que es sólido a temperatura ambiente y que tiene un valor de HLB de entre 8 y 17.

El documento US 7101576 describe una formulación de acetato de megestrol que comprende partículas de megestrol que tienen un promedio de tamaño de partícula eficaz menor que aproximadamente 2000 nm, y al menos un estabilizante de la superficie (por ejemplo, polímero) asociado con la superficie de las partículas.

El documento US 20060062809 describe dispersiones sólidas que comprenden un compuesto bioactivo poco soluble (por ejemplo, itraconazol) dispersado y caracterizado en una matriz polimérica que puede comprender más de un polímero. El documento US 2005/0191359 del presente solicitante describe una dispersión hidrófila de partícula de nanotamaño que comprende un compuesto activo seleccionado de un antibiótico de macrólido, clorhidrato de donepezilo, un compuesto de azol (por ejemplo, itraconazol) y un taxano; y un polímero anfílico que envuelve a dicho compuesto activo de una manera no cristalina para formar una entidad molecular con nanotamaño en la que no se forman enlaces valentes.

El documento US 6.221.399 describe un método para fabricar un complejo interpolimérico sólido para su uso como matriz de liberación controlada para un producto de liberación controlada para la administración oral, a partir de un primer polímero y uno o más segundos polímeros complementarios capaces de complejarse con el primer polímero para formar el complejo interpolimérico, en el que uno del primer polímero o el segundo polímero complementario es un polímero sintético, que incluye las etapas de: (i) disolver el primer polímero en un disolvente; (ii) disolver el segundo polímero complementario en un disolvente para este, siendo el disolvente para dicho segundo polímero el mismo que el usado en la etapa (i) o diferente; (iii) conseguir que el disolvente en al menos una de las etapas (i) o (ii) actúe como inhibidor de la complejación o añadir un inhibidor de la complejación a la disolución de la etapa (i) o la disolución de la etapa (ii), de modo que un inhibidor de la complejación está presente para evitar que el complejo interpolimérico precipite de la disolución antes de la etapa (vi); (iv) mezclar las disoluciones de la etapas (i) y (ii); (v) si es necesario, ajustar el pH de la mezcla de la etapa (iv) para asegurar la complejación deseada cuando el disolvente se retira, al mismo tiempo que se evita la precipitación del complejo; y (vi) pulverizar la disolución resultante en un recipiente para retirar el disolvente, incluyendo cualquier inhibidor de la complejación añadido a esta, para permitir que los polímeros formen complejos y, así, producir partículas sólidas de dicho complejo.

El documento US 2006/0062809 describe dispersiones sólidas que comprenden un compuesto bioactivo poco soluble dispersado en una matriz polimérica que comprende más de un polímero, que se caracteriza porque un primer polímero permite una dispersión homogénea o molecular del compuesto bioactivo en la matriz polimérica, mientras que un segundo polímero tiene un perfil de disolución asociado con la creación de un microentorno que potencia la disolución del compuesto bioactivo en un entorno acuoso.

El documento US 2007/0026062 describe una forma de dosificación sólida que comprende una dispersión sólida o una disolución sólida de un fibrato seleccionado de gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato y sus metabolitos activos y análogos, que incluyen cualquier ácido fibrato pertinente, tal como ácido fenofibrato, en un vehículo, que es hidrófobo, hidrófilo o miscible en agua, en la que el efecto terapéutico de la forma de dosificación sólida en un paciente es fundamentalmente independiente de que la forma de administración sólida se administre al paciente en un estado en ayunas o tras haber comido.

El documento WO 03/028700 describe partículas solubles con nanotamaño que comprenden un núcleo hidrófilo o lipófilo activo envuelto de una manera no cristalina dentro de un polímero anfílico en el que no se forman enlaces valentes.

Aunque numerosas patentes/solicitudes de patente proponen diferentes métodos para la preparación de formulaciones de agentes lipófilos, sigue siendo necesario que dichas formulaciones muestren una liberación inmediata y una mejor biodisponibilidad, y que los métodos para su preparación sean más eficaces y menos complejos que los métodos disponibles.

## 55 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición sólida que comprende al menos un compuesto activo lipófilo, en la que al menos un compuesto activo lipófilo presenta propiedades fisicoquímicas modificadas en comparación con el mismo a menos un compuesto activo lipófilo usado como producto de partida para la preparación de la

composición. Esta composición es estable y, tras el contacto con un medio acuoso, forma una nanodispersión coloidal.

En la composición de la invención, dicho al menos un compuesto activo lipófilo interacciona y se entrelaza con una entidad polimérica/matriz formada por dos o más polímeros (en la presente memoria descriptiva denominada "matriz polimérica" o "entidad polimérica") que posee un intervalo hidrófobo-hidrófilo. Esta matriz polimérica no está reticulada y no se producen interacciones covalentes entre los dos o más polímeros que forman la matriz polimérica y entre los dos o más polímeros y dicho al menos un compuesto activo lipófilo.

La interacción entre el compuesto activo lipófilo y los dos o más polímeros provoca el autoensamblaje de un complejo, denominado en la presente "complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo", en el que el compuesto activo lipófilo se fija dentro de la matriz polimérica/entidad polimérica que lo rodea, pero no se une a los polímeros por ningún enlace covalente. En el complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo, el compuesto activo lipófilo presenta propiedades fisicoquímicas modificadas, más específicamente propiedades térmicas modificadas, que se caracterizan por una menor entalpía de fusión o por una menor entalpía de fusión y una menor temperatura de fusión, comparado con la masa del compuesto activo, por ejemplo, el compuesto activo cristalino, usado para la preparación de la composición.

Así, la presente invención se refiere a una composición sólida que forma una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso, y dicha composición comprende al menos un compuesto activo lipófilo colocado en contacto íntimo con una matriz polimérica, estando formada dicha matriz polimérica por (i) un polímero anfifílico y un polímero hidrófilo, (ii) un polímero anfifílico y dos polímeros hidrófilos, o (iii) dos polímeros anfifílicos que tienen un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente, y un polímero hidrófilo, en la que dicho al menos un compuesto activo lipófilo tiene propiedades fisicoquímicas modificadas representadas por una menor entalpía de fusión o por una menor entalpía y una menor temperatura de fusión, comparado con la misma masa del compuesto activo lipófilo cristalino de partida usado como producto de partida para la preparación de la composición, y en la que el compuesto activo lipófilo no es sumatriptano ni simvastatina.

En una realización, dicho al menos un compuesto activo lipófilo en la composición tiene propiedades térmicas modificadas, que se caracterizan por una menor entalpía de fusión ( $\Delta H_{\text{fusión}}$ ), comparado con la masa del compuesto activo, por ejemplo, el compuesto activo cristalino, usado para la preparación de la composición. En otra realización, las propiedades térmicas modificadas se caracterizan por una menor entalpía de fusión ( $\Delta H_{\text{fusión}}$ ) y una menor temperatura de fusión ( $T_{\text{fusión}}$ ), comparado con la masa del compuesto activo, por ejemplo, el compuesto activo cristalino, usado para la preparación de la composición.

La interacción entre el compuesto activo lipófilo y los dos o más polímeros provoca la creación de un intervalo o gradiente hidrófobo-hidrófilo que permite la formación de una nanodispersión coloidal tras poner en contacto la composición con un medio acuoso, facilitando la liberación rápida del compuesto activo lipófilo y asegurando su alta biodisponibilidad. El polímero anfifílico es un inductor de gradiente, concretamente forma el "puente" entre los segmentos hidrófobos e hidrófilos en el complejo de fármaco lipófilo-polímeros e induce la formación del gradiente hidrófobo-hidrófilo.

El compuesto activo lipófilo puede ser un fármaco lipófilo, tanto para un uso en seres humanos como veterinario, o un nutracéutico. En una realización preferida, el compuesto activo es un fármaco lipófilo, y la composición de la invención es una composición farmacéutica, preferiblemente para la administración oral. En otra realización, el compuesto lipófilo es un fármaco veterinario, y la composición es una composición veterinaria. En otra realización, el compuesto lipófilo es un nutracéutico, y la composición es una composición nutracéutica.

En una realización preferida, dos polímeros, de los cuales uno debe ser un polímero anfifílico, forman la entidad polimérica. En una realización, un primer polímero es un polímero anfifílico y el segundo polímero es un polímero anfifílico con diferente equilibrio hidrófobo-hidrófilo, por ejemplo, con un grado mayor de hidrofiliidad que el primero. En otra realización más preferida, el primer polímero es un polímero anfifílico y el segundo polímero es un polímero hidrófobo.

En otra realización preferida, tres polímeros, de los cuales uno debe ser un polímero anfifílico, forman la entidad polimérica. En una realización, los tres polímeros son polímeros anfifílicos con diferente equilibrio hidrófobo-hidrófilo. En una realización más preferida, dos de los polímeros son polímeros anfifílicos de diferentes hidrofiliidades y el tercer polímero es un polímero hidrófilo.

La presente invención se refiere además a un método para la preparación de una composición farmacéutica sólida de la invención que comprende:

(i) preparar una disolución transparente y homogénea de los dos o más polímeros y dicho al menos un compuesto activo lipófilo en una mezcla de agua y disolvente orgánico; y

(ii) secar la disolución homogénea y transparente del complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo de (i) para formar un polvo seco;

en el que la disolución acuosa contiene al menos 50% en peso de agua, y el secado en la etapa (ii) se realiza mediante secado por pulverización.

5 La composición de polvo seco obtenida mediante el método de la invención contiene dicho al menos un compuesto activo lipófilo fijado dentro de la entidad polimérica que posee un gradiente hidrófilo-hidrófobo. El compuesto activo lipófilo fijado de esta forma se caracteriza por una menor entalpía de fusión o por una menor entalpía de fusión y una menor temperatura de fusión del compuesto activo lipófilo, comparado con la masa del compuesto activo lipófilo usado como producto de partida para la preparación de la composición. Tras ponerse en contacto con agua o con un medio acuoso, por ejemplo, fluidos biológicos, la composición en polvo se convierte en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula en la gama de la nanoescala.

10 Las composiciones de la invención son estables durante al menos 12 meses cuando se conservan a 25 °C y 60% de HR. Las composiciones conservadas no muestran ningún cambio en sus propiedades químicas o fisicoquímicas, tales como la formación de una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso y una menor entalpía de fusión y una menor temperatura de fusión con respecto a la composición inicial.

15 Otra ventaja de las composiciones de la invención es la posibilidad de diseñar una composición, de forma que un fármaco lipófilo se liberará en el intestino grueso o delgado. Así, cuando el compuesto activo lipófilo es un fármaco lipófilo, los polímeros pueden seleccionarse de modo que la liberación del fármaco pueda ser dependiente del pH, de manera que el fármaco lipófilo se liberará en el intestino grueso o delgado. Así, en una realización más preferida de la invención, el polvo del fármaco lipófilo forma una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso o fluidos biológicos con un pH 6-8 que se corresponde con el pH de los fluidos intestinales.

20 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un fármaco lipófilo entrelazado con la entidad polimérica que tiene un gradiente hidrófobo-hidrófilo y fijado dentro de ella, y pueden comprender también uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, preferiblemente vehículos y/o excipientes sólidos. La composición puede procesarse posteriormente y formularse en formas de dosificación para la administración oral, tales como, pero sin limitarse a cápsulas, comprimidos, esferas, granos, 25 píldoras, granulados, gránulos, polvos, granza, sobres, trociscos, suspensiones orales y aerosoles. En una realización más preferida, la composición farmacéutica de la invención se formula en comprimidos.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender un único fármaco lipófilo o una combinación de más de uno, preferiblemente dos fármacos, en los que uno de los fármacos es lipófilo y el otro puede ser o no lipófilo.

30 Los comprimidos de la invención se desintegran en un medio acuoso o en fluidos biológicos con la formación de la nanodispersión coloidal que comprende el fármaco lipófilo. Estas nanodispersiones son reversibles: pueden secarse y redispersarse o diluirse, manteniendo al mismo tiempo las mismas propiedades del fármaco lipófilo.

Las propiedades colectivas de la composición de fármaco lipófilo de la invención, que incluyen el comportamiento térmico, la liberación, la biodisponibilidad, la dispersabilidad y la disolución, son estables y reproducibles.

#### Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial ("Differential Scanning Calorimetry", DSC) del fenofibrato solo secado por pulverización (ejemplo 1), tal como se muestra en la tabla 3 (ejemplo 11).

La figura 2 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la composición de fenofibrato según la invención, que comprende copovidona K28 y NaCMC (ejemplo 8), tal como se muestra en la tabla 3 (ejemplo 11).

40 La figura 3 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la composición de fenofibrato según la invención, que comprende poloxámero 407 y NaCMC (ejemplo 4.2), tal como se muestra en la tabla 3 (ejemplo 11).

La figura 4 muestra el perfil farmacocinético de una formulación de albendazol, ejemplo 30, frente a un producto de albendazol comercial (Albazen).

45 La figura 5 muestra la tasa de disolución comparativa de un polvo bruto de resveratrol frente a las formulaciones de resveratrol que comprenden poloxámero 407 y NaCMC o poloxámero 407 y alginato de sodio (ejemplos 34-35) en la disolución del modelo duodenal en ayunas.

#### Descripción detallada de la invención

50 Tal como se describió en la anterior sección de antecedentes de la invención, el solicitante de la presente solicitud, Solubest Ltd., ha desarrollado una tecnología básica descrita en la patente de EE. UU. n.º 6.878.693 y la patente de EE. UU. n.º 7.081.450 para la solubilización y la mejor biodisponibilidad de compuestos activos lipófilos e hidrófilos en forma de partículas de nanotamaño, en la que dicho compuesto activo está rodeado y atrapado dentro de un polímero anfifílico para formar una entidad con nanotamaño soluble en agua en la que se forman enlaces no valentes entre dicho compuesto activo y dicho compuesto anfifílico, de modo que dichos enlaces fijan dicho

compuesto activo dentro de dicho polímero, en la que, en dicha entidad con nanotamaño, el compuesto activo está en estado amorfo o parcialmente cristalino, y en la que dicho polímero anfífilico no forma matrices rígidas ni polímeros reticulados.

5 Al contrario del concepto anterior, según la presente invención, el compuesto activo lipófilo está entrelazado con una entidad polimérica formada por dos o más polímeros, en lugar de un solo polímero, formando así un sistema de complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo con un gradiente hidrófobo-hidrófilo que permite la formación de una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso.

10 Tal como se emplean en la presente memoria descriptiva, las expresiones "matriz polimérica" o "entidad polimérica", usadas de modo intercambiable, se refieren a una matriz o entidad no reticulada formada por los dos o más polímeros en la que no existen enlaces covalentes entre los dos o más polímeros.

15 La expresión "complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo" o "complejo de compuesto activo lipófilo-polímeros", usadas de modo intercambiable, se refieren a un complejo formado por los dos o más polímeros y dicho al menos un compuesto activo mediante autoensamblaje, en el que dicho al menos un compuesto activo está envuelto/entrelazado con la entidad polimérica formada por los dos o más polímeros y se fija dentro de ella, pero no está unido a los polímeros por ningún enlace covalente, y muestra unas propiedades fisicoquímicas modificadas, comparado con la masa del compuesto activo de partida usado para la preparación de la composición. Los dos o más polímeros y dicho al menos un compuesto activo están unidos mediante enlaces no covalentes que incluyen fuerzas electrostáticas, fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno. La entidad polimérica no se reticula y no forma matrices rígidas. Debe advertirse que, a diferencia de las ciclodextrinas o los complejos de inclusión u otros "encapsulantes", el complejo de la presente invención no proporciona una cavidad conformada ni ningún tipo de cavidad, sino que los portadores poliméricos están "entrelazados" con el compuesto activo creando un gradiente hidrófobo-hidrófilo, y esto se logra mediante un mecanismo de autoensamblaje.

La expresión "entrelazado con" se emplea en la presente para indicar la condición en la que el fármaco lipófilo está colocado en contacto íntimo dentro de la entidad polimérica.

25 Así, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición sólida que forma una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso, comprendiendo dicha composición al menos un compuesto activo lipófilo colocado en contacto íntimo con una matriz polimérica, estando formada dicha matriz polimérica por (i) un polímero anfífilico y un polímero hidrófilo, (ii) un polímero anfífilico y dos polímeros hidrófilos, o (iii) dos polímeros anfífilicos que tienen un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente, y un polímero hidrófilo, en la que dicho al menos un compuesto activo lipófilo tiene propiedades fisicoquímicas modificadas representadas por una menor entalpía de fusión o por una menor entalpía y una menor temperatura de fusión, comparado con la misma masa del compuesto activo lipófilo cristalino de partida usado como producto de partida para la preparación de la composición, y en la que el compuesto activo lipófilo no es sumatriptano ni simvastatina.

30 El término "nanodispersión" se emplea en la presente para indicar una dispersión en la que al menos 70% de las partículas tiene un tamaño menor que 2000 nm, preferiblemente menor que 1500 nm, más preferiblemente menor que 1000 nm.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "equilibrio hidrófobo-hidrófilo" del polímero anfífilico se refiere al "equilibrio de segmentos hidrófobos e hidrófilos en la cadena del polímero anfífilico" y ambos términos pueden emplearse en la presente de modo intercambiable.

40 Los compuestos activos lipófilos que pueden usarse según la presente invención incluyen compuestos biológicamente activos y agentes de formación de imágenes y, en particular, fármacos para la medicina humana y veterinaria, y suplementos de la dieta o nutracéuticos. Incluyen compuestos lipófilos insolubles en agua que tienen una solubilidad menor que 10 mg/ml, preferiblemente menor que aproximadamente 1 mg/ml e incluso menor que aproximadamente 0,1 mg/ml.

45 Las sustancias activas lipófilas según la invención incluyen, pero no se limitan a compuestos activos lipófilos o una de sus sales, isómeros, ésteres, éteres u otros derivados, seleccionados de inhibidores de acetilcolinesterasa, analgésicos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antihelmínticos, agentes antiacné, agentes antianginales, agentes antiarrítmicos, agentes antiasma, agentes antibacterianos, agentes antihipertrofia de próstata benigna, agentes anticáncer e inmunosupresores, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antieméticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, antimaláricos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiosteoporosis, agentes antiparkinsonianos, antiproliferativos, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes antitusivos, agentes antiincontinencia urinaria, agentes antivíricos, agentes ansiolíticos, supresores del apetito, beta-bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, fármacos quimioterapéuticos, potenciadores de la cognición, anticonceptivos, corticosteroides, inhibidores de Cox-2, diuréticos, agentes para mejorar la disfunción eréctil, expectorantes, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, hipnóticos, inmunosupresores, queratolíticos, agentes que regulan los lípidos, inhibidores de leucotrienos, macrólidos, relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, inhibidores de

proteasas, sedantes, hormonas sexuales, estimulantes, vasodilatadores, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, proteínas, péptidos, azúcares, vitaminas, nutracéuticos, agentes naturales o sus mezclas.

5 Una descripción de estas clases de compuestos y un listado de las especies dentro de cada clase puede encontrarse en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed. (2000). Todas estas sustancias fármaco están disponibles en el mercado y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Entre los compuestos activos lipófilos para su uso en la invención se encuentran los fármacos lipófilos de clase II del sistema de clasificación de productos biofarmacéuticos ("Biopharmaceutical Classification System", BCS), que se caracterizan por una baja solubilidad y una alta permeabilidad, y los fármacos de clase IV, que se caracterizan por una baja solubilidad y una baja permeabilidad.

10 Los ejemplos representativos de sustancias lipófilas que pueden usarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a compuestos activos lipófilos o una de sus sales, isómeros, ésteres, éteres u otros derivados, seleccionados de:

(i) inhibidores de acetilcolinesterasa seleccionados de donepezilo, tacrina, piridostigmina;

15 (ii) analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos ("nonsteroidal antiinflammatory agents", NSAIA) seleccionados de aloxiprina, auranofina, azapropazona, benorilato, capsaicina, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, leflunomida, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicamo, rofecoxib, sulindaco, tetrahidrocannabinol, tramadol y trometamina;

20 (iii) antihelmínticos seleccionados de albendazol, hidroxinaftoato de befenio, cambendazol, diclorofeno, fenbendazol, ivermectina, mebendazol, oxamniquina, oxfendazol, embonato de oxantel, praziquantel, embonato de pirantel y tiabendazol;

(iv) agentes antiacné, tales como isotretinoína y tretinoína;

(iv) agentes antianginales seleccionados de nitrato de amilo, trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrol, y ubidecarenona (coenzima Q10);

25 (v) agentes antiarrítmicos seleccionados de amiodarona HCl, digoxina, disopiramida, acetato de flecainida y sulfato de quinidina;

(vi) agentes antiasma seleccionados de zileutona, zafirlukast, sulfato de terbutalina, montelukast, y albuterol;

30 (vii) agentes antibacterianos, que incluyen antibióticos, seleccionados de alatrofloxacin, azitromicina, aztreonam, baclofeno, benzatina penicilina, cefixima, cefuraxima axetil, cinoxacina, ciprofloxacina HCl, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, furazolidona, grepafloxacin, imipenem, levofloxacina, lorfloxacina, moxifloxacina HCl, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, fenoximetil penicilina, rifabutina, rifampicina, rifapentina, esparfloxacina, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfa-metoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprimo, trovafloxacina, y vancomicina;

35 (viii) agentes antihipertrofia de próstata benigna ("benign prostate hypertrophy", BPH) seleccionados de alfuzosina, doxazosina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosina y tamulosina;

40 (viii) agentes anticáncer e inmunosupresores seleccionados de abarelix, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, ácido pan-trans retinoico (ATRA), altretamina, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, BCG Live, bevacuzimab (avastina), bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, busulfano, calusterona, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, daunorubicina, denileuquina, dextrazoxano, docetaxel, doxorubicina (neutra), doxorubicina HCl, propionato de dromostanolona, elipticina, enlimomab, estramustina, epirubicina, epoyetina alfa, erlotinib, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastimo, floxuridina, fludarabina, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, acetato de goserelina, acetato de histrelina, hidroxiurea, ibritumomab, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, irinotecano, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, acetato de megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitolano, mitoxantrona, micofenolato de mofetilo, nandrolona, nelarabina, nilutamida, nofetumomab, oprelvequina, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, pegfilgrastimo, pemetrexed disodio, pentostatina, pipobromano, picamicina, porfímero sodio, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sargramostimo, sirolimus, sorafenib, estreptozocina, maleato de sunitinib, tacrolimus, citrato de tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zoledronato, y ácido zoledrónico;

50

- (ix) anticoagulantes seleccionados de cilostazol, clopidogrel, dicumarol, dipiridamol, nicumalona, oprelvekina, fenindiona, ticlopidina, y tirofibanó;
- 5 (x) antidepresivos seleccionados de amoxapina, bupropiona, citalopramo, clomipramina, fluoxetina HCl, maprotilina HCl, mianserina HCl, nortriptilina HCl, paroxetina HCl, sertralina HCl, trazodona HCl, maleato de trimipramina, y venlafaxina HCl;
- (xi) antidiabéticos seleccionados de acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, gliburida, miglitol, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida y troglitazona;
- 10 (xii) antiepilépticos seleccionados de beclamida, carbamazepina, clonazepamó, tofoína, felbamato, fosfenitoína sodio, lamotrigina, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenol barbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiamo, tiagabina HCl, topiramato, ácido valproico, y vigabatrina;
- (xiii) agentes antifúngicos seleccionados de anfotericina, butenafina HCl, nitrato de bulconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, oxiconazol, terbinafima HCl, terconazol, tioconazol y ácido undecenoico;
- (xiv) agentes antigota seleccionados de alopurinol, probenecid y sulfipirazona;
- 15 (xv) agentes antihipertensivos seleccionados de amlodipina, benidipina, benezeprilo, candesartano, captoprilo, darodipina, dilitazem HCl, diazóxido, doxazosina HCl, enalaprilo, eposartano, mesilato de losartano, felodipina, fenoldopamo, fosenoprilo, acetato de guanabenz, irbesartano, isradipinea, lisinoprilo, minoxidilo, nicardipina HCl, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, fenoxibenzamina HCl, prazosina HCl, quinaprilo, reserpina, terazosina HCl, telmisartano, y valsartano;
- 20 (xvi) agentes antimaláricos seleccionados de amodiaquina, cloroquina, clorproguanilo HCl, halofantrina HCl, mefloquina HCl, proguanilo HCl, pirimetamina y sulfato de quinina;
- (xvii) agentes antimigraña seleccionados de mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, frovatriptano, maleato de metisergida, naratriptano HCl, maleato de pizotifeno, benzoato de rizatriptano, succinato de sumatriptano, y zolmitriptano;
- 25 (xviii) agentes antimuscarínicos seleccionados de atropina, benzhexol HCl, biperideno, etopropazina HCl, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, oxifenciclimina HCl y tropicamida;
- (xix) agentes antiparkinsonianianos seleccionados de mesilato de bromocriptina, meleato de lisurida, pramipexol, ropinirol HCl, y tolcapona;
- 30 (xx) agentes protozoarios seleccionados de atovaquona, benznidazol, cloquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furazolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol y tinidazol;
- (xxi) agentes antitiroideos seleccionados de carbimazol y propiltiouracilo;
- (xxii) agentes antitusivos, tales como benzonatato;
- 35 (xxiii) agentes antivíricos seleccionados de abacavir, amprenavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir, y estavudina;
- (xxiv) ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos seleccionados de alprazolamo, amilobarbitona, barbitona, bentazepamó, bromazepamó, bromperidol, brotizolamo, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clorprotixeno, clonazepamó, clobazamo, clotiazepamó, clozapina, diazepamó, droperidol, etinamato, flunanisona, flunitrazepamó, triflupromazina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufentixol, flurazepamó, gabapentina, haloperidol, lorazepamó, lormetazepamó, medazepamó, meprobamato, mesoridazina, metaqualona, metilfenidato, midazolamo, molindona, nitrazepamó, olanzapina, oxazepamó, pentobarbitona, perfenazina pimozida, proclorperazina, propofol, pseudoefedrina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, temazepamó, tioridazina, triazolamo, zolpidemo, y zopiclona;
- 40 (xxv) beta-bloqueantes seleccionados de acebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol y propranolol;
- 45 (xxvi) agentes inotrópicos cardíacos seleccionados de anrinona, digitoxina, digoxina, enoximona, lanatósidó C y medigoxina;
- (xxvii) corticosteroides seleccionados de beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, fluocortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- 50

(xxviii) diuréticos seleccionados de acetazolamida, amilorida, bendroflumetiazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, frusemida, metolazona, espironolactona y triamtereno;

5 (xxix) agentes gastrointestinales seleccionados de bisacodilo, cimetidina, cisaprida, difenoxilato HCl, domperidona, famotidina, lanosprazol, loperamida, mesalazina, nizatidina, omeprazol, ondansetrona HCl, pantoprazol, rabeprazol sodio, ranitidina HCl y sulfasalazina;

(xxx) antagonistas del receptor H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> de histamina seleccionados de acrivastina, astemizol, clorfeniramina, cinnarizina, cetirizina, fumarato de clemastina, ciclizina, ciproheptadina HCl, dexchlorfeniramina, dimenhidrinato, fexofenadina, flunarizina HCl, loratadina, meclizina HCl, oxatomida, y terfenadina;

10 (xxxi) agentes queratolíticos seleccionados de acetretina, calciprotieno, calcifediol, calcitriol, colecalciferol, ergocalciferol, etretinato, retinoides, targretina, y tazaroteno;

(xxxii) agentes reguladores de lípidos/hipolipidémicos seleccionados de atorvastatina, bezafibrato, cerivastatina, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo, hesperetina, lovastatina, pravastatina, probucol, y simvastatina;

(xxxiv) relajantes musculares seleccionados de ciclobenzaprina, dantroleno sodio y tizanidina HCl;

15 (xxxv) analgésicos opioides seleccionados de codeína, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo, meptazinol, metadona, morfina, nalbufina y pentazocina;

(xxxvi) hormonas sexuales seleccionadas de citrato de clomifeno, acetato de cortisona, danazol, deshidroepiandrosterona, etinil estradiol, finasterida, fludrocortisona, fluoximesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, mestranol, metiltestosterona, mifepristona, norethisterona, norgestrel, estradiol, estrógeno conjugados, progesterona, rimexolona, estanozolol, estilbestrol, testosterona y tibolona;

20 (xxxvii) estimulantes seleccionados de anfetamina, dexanfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina y mazindol;

(xxxviii) agentes nutracéuticos seleccionados de calcitriol, carotenos, crisina, dihidrotaquisterol, flavonoides, hesperitina, jasmonatos, ácido lipoico, luteína, licopeno, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, naringenina, fitonadiol, quercetina, vitaminas que incluyen vitamina A, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina D y derivados, vitamina E y vitamina K, coenzima Q 10 (ubiquinona), extractos vegetales, y minerales.

Los compuestos lipófilos preferidos usado en la presente invención son los fármacos fenofibrato, atorvastatina, claritromicina, itraconazol, nifedipina, albendazol, y tacrolimus; los fármacos veterinarios albendazol, itraconazol y fenbendazol; y los nutracéuticos hesperetina y resveratrol.

30 Según se define en la invención, al menos uno de los dos o más polímeros que atrapan al compuesto activo lipófilo debe ser un polímero anfifílico, y al menos uno de los otros dos o más polímeros puede ser un polímero anfifílico con diferente equilibrio hidrófobo-hidrófilo o un polímero hidrófilo, creando así un amplio intervalo hidrófobo-hidrófilo.

35 Los ejemplos de polímeros anfifílicos adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a poli(óxidos de etileno) (PEO) (también denominados habitualmente polietilenglicol o PEG), derivados de PEO, copolímeros de PEO, tales como copolímeros de PEO/polipropilenglicol (PPG), almidones modificados con PEG, poloxámeros, poloxaminas, polivinilpirrolidonas (PVP), hidroxipropilcelulosa, hipromelosa y sus ésteres, copolímeros aleatorios de acetato de vinilo/vinilpirrolidona, poliácridatos y sus copolímeros, polimetacrilatos y sus copolímeros, copolímeros de poli(ácido acrílico), copolímeros de poli(ácido metacrílico), proteínas vegetales e hidrolizados de proteínas vegetales.

40 En una realización, el polímero anfifílico es polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno) (PEO) o uno de sus derivados. PEG/PEO se refiere a un oligómero o polímero del óxido de etileno con diferentes pesos moleculares. Los derivados de PEG/PEO incluyen éteres, preferiblemente alquil C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> éteres, más preferiblemente el metil éter (mPEG).

45 En una realización preferida de la invención, el polímero anfifílico es un copolímero en bloque. En una realización más preferida, el copolímero en bloque es un poloxámero. Los poloxámeros son copolímeros en bloque de PEG y PPG, compuestos por un bloque central hidrófobo de polipropilenglicol (PPG) flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol (PEG). Las longitudes de los bloques de polímeros pueden adaptarse y, así, existen muchos poloxámeros diferente que tienen propiedades ligeramente diferentes, tales como los poloxámeros 188, 335 y 407. En una realización preferida de la invención, el polímero anfifílico es poloxámero 407, también conocido con el nombre comercial de BASF Lutrol F-127, que tiene aproximadamente 101 unidades repetidas de los dos bloques de PEG y aproximadamente 56 unidades repetidas del bloque de propilenglicol. Las poloxaminas son copolímeros en bloque tetrafuncionales que consisten en cuatro bloques de PEG/PPG centrados sobre un resto etilendiamina.

50 En otra realización, el polímero anfifílico es polivinilpirrolidona (PVP) o uno de sus copolímeros, en particular copovidona, un copolímero de 4-vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

La hipromelosa es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y sus ésteres incluyen ftalato de hipromelosa (HPMCP) y acetato succinato de hipromelosa (HPMCAS).

5 Los hidrolizados de proteínas útiles como polímeros anfífilicos según la invención pueden ser un hidrolizado de proteínas vegetales, tales como trigo, soja, arroz, maíz o hidrolizado de proteína de semillas de lino. Los ejemplos de hidrolizados de proteínas incluyen hidrolizado de gluten de trigo; los ejemplos de proteínas útiles como polímeros anfífilicos incluye zeína de maíz.

En realizaciones preferidas de la invención, el polímero anfífilico es un poloxámero, más preferiblemente poloxámero 407, polivinilpirrolidona (PVP), copovidona, una proteína, un hidrolizado de proteínas, o sus combinaciones.

10 Los ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a almidón, carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC), hidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico), un alginato, tal como alginato de sodio, quitosano, y carragenano.

En realizaciones preferidas de la invención, el polímero hidrófilo es NaCMC, alginato de sodio o quitosano.

15 Según la presente invención, pueden usarse los polímeros anfífilicos e hidrófilos según se describió anteriormente con diferentes pesos moleculares. Preferidos para su uso en la invención son los polímeros farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente los polímeros aprobados para su uso en seres humanos.

La composición según la invención puede comprender dos o más polímeros, más preferiblemente dos o tres polímeros.

20 En una realización preferida, la composición de la invención comprende dos polímeros, en los que uno es anfífilico y el otro es un polímero hidrófilo. En realizaciones preferidas, el polímero anfífilico es poloxámero 407 o copovidona, y el polímero hidrófilo es NaCMC, alginato de sodio o quitosano.

En otra realización preferida, ambos polímeros en la composición de la invención son polímeros anfífilicos, por ejemplo, hipromelosa y sus ésteres, por ejemplo, acetato succinato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, e hidrolizado de proteínas, por ejemplo, gluten de trigo, o PVP y una proteína vegetal, por ejemplo, zeína de maíz.

25 En otra realización preferida, la composición de la invención comprende tres polímeros. En una realización, uno de los tres polímeros es un polímero anfífilico, y los otros dos son polímeros hidrófilos. En otra realización, los tres polímeros son polímeros anfífilicos, y cada uno tiene un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente. En otra realización más preferida, dos de los tres polímeros son polímeros anfífilicos, y cada uno tiene un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente, por ejemplo, poloxámero 407 y PVP, o PVP e hidrolizado de proteínas, por ejemplo, gluten de trigo, y el tercer polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC.

30 En una realización más preferida, dicho al menos un compuesto activo es al menos un fármaco lipófilo, y la composición de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un fármaco lipófilo envuelto dentro de una matriz polimérica formada por dos o más polímeros, en la que dicha matriz polimérica no está reticulada y no se producen interacciones covalentes entre los dos o más polímeros ni entre los polímeros y dicho al menos un fármaco lipófilo.

35 La composición farmacéutica de la invención puede comprender al menos un fármaco lipófilo seleccionado del grupo de fármacos lipófilos indicados anteriormente en la memoria descriptiva, preferiblemente fenofibrato, atorvastatina, claritromicina, itraconazol, nifedipina, albendazol, hesperetina o tacrolimus.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende un único fármaco lipófilo.

40 En una realización más preferida, el único fármaco lipófilo es fenofibrato, un fármaco usado para tratar los niveles altos de colesterol y triglicéridos. En una realización, la composición farmacéutica de fenofibrato comprende fenofibrato y dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfífilico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC o alginato de sodio.

45 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 5%-50%, preferiblemente aproximadamente 15%-35% en peso de fenofibrato, aproximadamente 10%-60%, preferiblemente aproximadamente 25%-50% en peso de poloxámero 407, y aproximadamente 10%-60%, preferiblemente aproximadamente 25%-50% en peso de NaCMC o alginato de sodio.

50 En otra realización, la composición farmacéutica de fenofibrato de la invención comprende fenofibrato y tres polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los tres polímeros es un polímero anfífilico, y los otros dos polímeros son polímeros hidrófilos.

En otra realización, la composición farmacéutica de fenofibrato de la invención comprende fenofibrato y tres polímeros que forman la matriz polimérica, en la que dos de los tres polímeros son polímeros anfífilicos con diferente equilibrio hidrófobo-hidrófilo, por ejemplo, poloxámero y PVP o PVP y un hidrolizado de proteínas, por ejemplo,

gluten de trigo, y el tercer polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC.

5 En otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende atorvastatina como único fármaco lipófilo. En una realización, la composición farmacéutica de atorvastatina comprende dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el segundo polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC o alginato de sodio. Esta composición farmacéutica preferiblemente comprende aproximadamente 5%-50% en peso de atorvastatina, aproximadamente 10%-60% en peso de poloxámero 407, y aproximadamente 10%-60% en peso de NaCMC o alginato de sodio.

10 En otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende itraconazol como único fármaco lipófilo. En una realización, la composición farmacéutica de itraconazol comprende dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC, alginato de sodio o quitosano.

15 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 5%-50% en peso de itraconazol, aproximadamente 10%-60%, preferiblemente aproximadamente 25%-50% en peso de poloxámero 407, y aproximadamente 10%-60%, preferiblemente aproximadamente 25%-50% en peso de NaCMC o alginato de sodio.

En otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende itraconazol y dos polímeros anfifílicos que forman la matriz polimérica, en la que los dos polímeros anfifílicos son polivinilpirrolidona y una proteína vegetal, tal como zeína de maíz.

20 En otras realizaciones preferidas, la composición farmacéutica según la invención comprende tacrolimus, nifedipina, claritromicina, o albendazol como único fármaco lipófilo, y dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender el fármaco lipófilo y otros fármacos, preferiblemente un fármaco adicional.

25 En una realización, el fármaco adicional es un fármaco lipófilo presente desde el principio en la disolución de alimentación usada para la preparación de la composición (véase la descripción del método de preparación a continuación), y ambos fármacos lipofílicos están entrelazadas con la matriz polimérica como resultado del autoensamblaje y cada uno de ellos tiene propiedades fisicoquímicas modificadas, comparado con la masa del fármaco lipófilo empleado como material de partida para la preparación de la composición. En una realización preferida, dicha composición comprende fenofibrato y atorvastatina envueltos dentro de una matriz polimérica de poloxámero 407 y NaCMC.

30 En otra realización, la composición de la invención comprende el fármaco lipófilo entrelazado con la matriz polimérica y otro fármaco, que puede o no ser lipófilo y que no es parte del complejo de fármaco lipófilo-polímero según la invención y, por tanto, no tiene propiedades fisicoquímicas modificadas. Dicha composición se prepara mezclando físicamente o formulando una composición sólida de la invención con el fármaco adicional. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de cápsulas que contienen gránulos de la composición sólida de la invención y gránulos que contienen el fármaco adicional mezclados e introducidos en cápsulas o en forma de comprimidos, tales como comprimidos de bicapa que comprenden una capa de la composición sólida de la invención y una capa del fármaco adicional. En una realización preferida, dicha composición comprende fenofibrato entrelazado con una matriz polimérica de poloxámero 407 y NaCMC y aspirina formulada con lactosa en forma de cápsulas o comprimidos de bicapa.

35 La selección del fármaco adicional en la composición de la presente invención que comprende dos fármacos se realiza según las necesidades terapéuticas. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades o trastornos cardiovasculares, los fármacos adecuados para la administración combinada son agentes reguladores de lípidos, fármacos anticoagulantes, antidiabéticos y antihipertensivos, tales como alfa- y/o beta-bloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, bloqueantes del receptor de angiotensina, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ("angiotensin converting enzyme", ACE). En el campo de la terapia del cáncer, los fármacos adecuados para la administración combinada incluyen, pero no se limitan a dos agentes anticáncer que tienen diferentes mecanismos de acción, o un agente anticáncer con un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) conocido por limitar la eliminación rápida y por aumentar la biodisponibilidad del agente anticáncer.

40 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una combinación de dos o más fármacos de la misma categoría farmacéutica, tales como dos o más agentes reguladores de lípidos. De modo específico, los fármacos adecuados para la administración combinada en este caso son fenofibrato y estatinas o inhibidores de la HMG CoA reductasa útiles para controlar la hipercolesterolemia. En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende una combinación de fenofibrato y atorvastatina.

55 En otra realización, el compuesto activo lipófilo es un fármaco veterinario, y la invención proporciona una composición veterinaria que comprende al menos un fármaco veterinario lipófilo entrelazado con una matriz

5 polimérica formada por dos o más polímeros, en la que dicha matriz polimérica no está reticulada y no se producen interacciones covalentes entre los dos o más polímeros ni entre los polímeros y dicho al menos un fármaco lipófilo veterinario. En una realización, la composición veterinaria comprende itraconazol y una matriz polimérica formada por un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y un polímero hidrófilo, preferiblemente quitosano o NaCMC, o la matriz polimérica está formada por dos polímeros anfifílicos, preferiblemente PVP y zeína de maíz. En otras realizaciones, la composición veterinaria comprende albendazol o fenbendazol y una matriz polimérica formada por un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC.

10 En otra realización, el compuesto activo lipófilo es un nutracéutico, y la invención proporciona una composición nutracéutica que comprende al menos un nutracéutico lipófilo entrelazado con una matriz polimérica formada por dos o más polímeros, en la que dicha matriz polimérica no está reticulada y no se producen interacciones covalentes entre los dos o más polímeros ni entre los polímeros y dicho al menos un nutracéutico lipófilo. En una realización preferida, el nutracéutico lipófilo es resveratrol, y dos polímeros forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro es un polímero hidrófilo, preferiblemente NaCMC, alginato de sodio o quitosano. En otra realización, el nutracéutico es hesperetina.

15 La composición nutracéutica de la invención puede comprender otros nutracéuticos o nutrientes y suplementos dietéticos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para la preparación de la composición farmacéutica sólida de la invención, que comprende:

20 (i) preparar una disolución transparente y homogénea de los dos o más polímeros y dicho al menos un compuesto activo lipófilo en una mezcla de agua y disolvente orgánico; y

(ii) secar la disolución transparente y homogénea del complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo de (i) para formar un polvo seco;

en el que la disolución acuosa contiene al menos 50% en peso de agua, y el secado en la etapa (ii) se realiza mediante secado por pulverización.

25 La disolución transparente y homogénea de fármaco lipófilo-polímeros puede prepararse de diversas formas según los polímeros usados. El fármaco lipófilo siempre se disuelve en un disolvente orgánico que es miscible con agua y que no conduce a la precipitación de los polímeros cuando la disolución orgánica que contiene el fármaco lipófilo se añade a la disolución acuosa de polímeros. Los ejemplos de dichos disolventes incluyen, pero no se limitan a ácido acético, acetonitrilo, acetona, 1-butanol, 2-butanol, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, etanol, ácido fórmico, metanol, 3-metil-1-butanol, metil etil cetona, 2-metil-1-propanol, 1-metil-2-pirrolidona, 1-pentanol, n-propanol, 2-propanol y tetrahidrofurano. En realizaciones preferidas, el disolvente orgánico es n-propanol, etanol, 1-vinil-2-pirrolidona o acetonitrilo.

30 En una realización de la invención, la disolución transparente y homogénea de fármaco lipófilo-polímeros puede prepararse añadiendo una disolución del fármaco lipófilo en un disolvente orgánico a una disolución en agua homogénea de los polímeros. La disolución final consiste en al menos 50% en peso de agua y menos del 50% en peso del disolvente orgánico. El polímero hidrófilo debe disolverse en agua y en la mezcla de disolvente orgánico y agua. Esta composición acuosa es crucial para la formación del complejo de fármaco lipófilo-polímero. Debe advertirse que dicho procedimiento no se ha descrito en la técnica anterior y es inesperado y no obvio cuando se trata la solubilización de principios activos lipófilos.

40 El anterior método es adecuado, por ejemplo, cuando uno de los polímeros es anfifílico, tal como poloxámero 407, y el otro es hidrófilo, tal como NaCMC. Tal como se muestra en los ejemplos a continuación, el fenofibrato se disolvió en n-propanol y se añadió a una disolución acuosa de poloxámero 407 y NaCMC (ejemplo 4); la atorvastatina se disolvió en 1-metil-2-pirrolidona y se añadió a una disolución acuosa de poloxámero 407 y NaCMC (ejemplo 19); la atorvastatina y el fenofibrato se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron a una disolución acuosa de poloxámero 407 y NaCMC (ejemplo 21); y el itraconazol se disolvió en acetonitrilo y se añadió a una disolución acuosa de poloxámero 407 y NaCMC (ejemplo 24).

45 En otra realización, el método comprende añadir el polímero anfifílico y opcionalmente agua a la disolución orgánica de fármaco lipófilo, y después se añade la disolución de fármaco lipófilo-polímero anfifílico a una disolución acuosa en disolvente orgánico de un polímero hidrófilo. El disolvente orgánico usado para disolver el polímero hidrófilo puede ser el mismo utilizado para disolver el fármaco lipófilo o puede ser un disolvente diferente. En una realización preferida, es el mismo disolvente. Así, de este modo, se preparó la composición de polímeros-atorvastatina del ejemplo 20 disolviendo la atorvastatina y poloxámero 407 en n-propanol y añadiendo esta disolución a una disolución de alginato de sodio en n-propanol acuoso; y se preparó la composición de polímeros-itraconazol del ejemplo 23 disolviendo itraconazol y poloxámero 407 en n-propanol y añadiendo esta disolución a una disolución de quitosano en n-propanol acuoso.

Tal como se describió anteriormente, las composiciones de la invención que comprenden dos fármacos lipófilos A y B pueden prepararse mediante el anterior método o mediante un método diferente. En una realización, los dos

fármacos A y B se entrelazan en combinación con la misma entidad polimérica mediante el anterior método, produciendo el polvo seco que contiene el complejo de fármacos A-B-polímeros, y ambos fármacos sufren la modificación del comportamiento térmico como se define. En otra realización, cada uno de los dos fármacos se entrelazan por separado con la misma o con diferentes entidades poliméricas mediante el anterior método, produciendo un polvo seco que contiene el complejo de fármaco A-polímeros y otro polvo seco que contiene el complejo de fármaco A-B-polímeros, que después se mezclan, y en el que cada uno de los fármacos sufre la modificación del comportamiento térmico como se define. En una tercera realización, el fármaco A se entrelaza con la entidad polimérica mediante el anterior método y sufre la modificación del comportamiento térmico como se define, mientras que el fármaco B no se formula y simplemente se mezcla con el polvo seco que contiene el complejo de fármaco A-polímeros y el fármaco B no sufre la modificación del comportamiento térmico.

Una etapa importante en el método de la invención es el secado de la disolución transparente y homogénea de polímeros-compuesto activo lipófilo, para obtener un polvo que consiste en partículas del complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo que tiene un gradiente hidrófobo-hidrófilo para asegurar la solubilización. Al contrario que el proceso de secado descrito en el documento US 6.696.084, el método de la presente invención se realiza con una disolución transparente y homogénea del complejo de polímeros-fármaco lipófilo y no usa una o más sustancias tensoactivas de fosfolípidos ni un agente de carga, tal como sacarosa, para estabilizar al fármaco lipófilo frente al crecimiento del tamaño de partícula y la aglomeración.

Puede usarse cualquier método convencional conocido para secar disoluciones, tal como, pero sin limitarse a secado por pulverización, evaporación mediante calentamiento al vacío y liofilización, según la invención. En una realización más preferida de la invención, la composición de polvos se prepara mediante el método de secado por pulverización.

Tras ponerse en contacto con agua o un fluido biológico dentro del cuerpo, el polvo obtenido después del secado por pulverización según la invención se convierte en una dispersión coloidal que contiene partículas con un tamaño en la gama de la nanoescala. Por ejemplo, aproximadamente 70% de las partículas puede tener un tamaño menor que 2000 nm, preferiblemente menor que 1500 nm, menor que 1200 nm y más preferiblemente menor que 1000 nm.

En el método de la invención, cuando se emplea un polímero anfifílico y un polímero hidrófilo para formar la composición con el fármaco, se produce una interacción débil entre los dos polímeros y entre los dos polímeros y el fármaco incluso en la mezcla de disolvente orgánico-agua inicial. Puesto que este medio no es un buen disolvente para el polímero hidrófilo y para el fármaco hidrófobo, ambos pueden estabilizarse a través de la formación de un complejo con el polímero anfifílico. De la misma forma, cuando se emplean dos polímeros anfifílicos con diferente equilibrio hidrófobo-hidrófilo para formar la composición, se produce una interacción débil entre los dos polímeros en la mezcla de disolvente orgánico-agua. Puesto que este medio no es un buen disolvente para el polímero anfifílico que es más hidrófilo, este puede estabilizarse a través de la formación de un complejo con el polímero anfifílico que es más hidrófobo.

El proceso de secado por pulverización asegura el reforzamiento de las interacciones entre los propios polímeros y entre los polímeros y el compuesto activo lipófilo, y esta etapa por tanto es fundamental para la preparación del complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo de la invención. En el transcurso del secado, se produce un enriquecimiento gradual de la mezcla de disolvente con el agua, y así el complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo autoensamblado se forma principalmente en un entorno acuoso.

Aunque no se desea limitación alguna por la teoría, parece que el método de la invención proporciona la "fijación" y la estabilización del compuesto activo lipófilo/fármaco dentro de la entidad polimérica de tal forma que el compuesto activo/fármaco interacciona con los componentes hidrófobos del complejo de polímero anfifílico, y los componentes hidrófilos se orientan hacia fuera del medio acuoso, asegurando la solubilización del compuesto activo lipófilo/fármaco.

La introducción del polvo seco en agua o un medio acuoso no necesita la reorganización del sistema de complejo de polímeros-fármaco, puesto que el complejo se dispersa por sí mismo de la misma manera que se formó. Tras el contacto con el agua o con un fluido biológico en el cuerpo, se obtiene una nanodispersión que comprende partículas de nanotamaño del complejo de polímeros-fármaco lipófilo. Estos factores facilitan la rápida disolución, la liberación inmediata y una mejor biodisponibilidad del fármaco lipófilo.

En las composiciones de la presente invención, los fármacos lipófilos tienen propiedades fisicoquímicas modificadas, comparado con la masa del producto de partida cristalino, y no parecen ser partículas puras del fármaco revestido con polímeros, sino que son un complejo entre el fármaco y los dos o más polímeros formado mediante autoensamblaje. La distinción entre las composiciones de la presente invención y las descritas en la técnica anterior se amplía mediante un gradiente hidrófobo-hidrófilo intrínseco, que mantiene la integridad y el orden interno tras la dispersión en agua y facilita la liberación en un medio acuoso. Esta combinación de las propiedades produce las características óptimas de liberación inmediata y alta biodisponibilidad del fármaco lipófilo.

La presente invención ha descubierto que, para que la formulación muestre las características superiores descritas anteriormente, uno de los polímeros debe ser anfifílico (A) y el otro puede ser anfifílico (B) con un equilibrio

hidrófobo-hidrófilo diferente y con más segmentos hidrófilos en la cadena polimérica que el polímero (A), o hidrófilo (C).

La proporción en peso del polímero se selecciona de modo que la interacción entre los dos polímeros produce una entidad polimérica que interacciona con el fármaco lipófilo a una proporción en peso óptima de polímero a fármaco lipófilo, de tal forma que se modifica el comportamiento térmico del fármaco lipófilo hacia una menor entalpía de fusión o hacia una menor entalpía y temperatura de fusión del fármaco lipófilo. En este contexto, debe considerarse que, para una mayor biodisponibilidad del fármaco lipófilo, puede no ser suficiente reducir sus partículas hasta un nanotamaño. Además de las partículas con nanotamaño, el grado de modificación de las propiedades fisicoquímicas del fármaco es importante: la mayor biodisponibilidad se logra mediante la mayor modificación. Por ejemplo, para una carga del 25% del fármaco lipófilo, la proporción entre el polímero anfifílico y el polímero hidrófilo (o el polímero anfifílico con una mayor hidrofiliidad) debe ser de 2:1. Para una mayor concentración del fármaco lipófilo, esta proporción puede no ser adecuada, y puede ser necesaria una mayor proporción del polímero anfifílico. Si se carga una concentración menor del fármaco lipófilo, puede lograrse un mayor grado de entalpía de fusión y disminución de la temperatura de fusión cuando la proporción del polímero anfifílico en la entidad polimérica es menor.

Tal como se define en la presente, cuando una composición de la invención comprende dos o tres polímeros anfifílicos, estos deben tener un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente. Según la invención, las formulaciones de polímeros-fármaco lipófilo tienen un gradiente hidrófobo-hidrófilo que varía desde la gama hidrófoba (debido al fármaco lipófilo y la porción hidrófoba del polímero anfifílico de menor hidrofiliidad) hasta la gama hidrófila (debido al polímero hidrófilo o la porción hidrófila del polímero anfifílico con mayor hidrofiliidad).

El diseño de la entidad polimérica se basa en interacciones entre el polímero anfifílico con el polímero hidrófilo o con un polímero anfifílico de diferente equilibrio hidrófobo-hidrófilo. Se forman enlaces no covalentes entre los polímeros, y estos enlaces incluyen interacciones de donante-aceptor y/o electrostáticas y enlaces de hidrógeno. La proporción entre los dos polímeros anfifílico:hidrófilo puede ser de 0,1:0,9 a 0,9:0,1 (se prefiere un polímero más anfifílico para obtener un grado mayor de disminución de la entalpía de fusión), y la carga del fármaco lipófilo en la mezcla polimérica es de aproximadamente 5-50%. En este contexto, las formulaciones de la técnica anterior que emplean solo un polímero anfifílico o solo un polímero hidrófilo no permiten la creación de un gradiente hidrófobo-hidrófilo que permita obtener una dispersión sólida estable y otras características óptimas (ejemplos 2, 3 y 10). Las composiciones de la invención que consisten en el polvo del complejo de polímeros-fármaco lipófilos obtenidas mediante el método de la invención son estables durante al menos doce meses, tal como se muestra en el siguiente ejemplo 13. Cuando el polvo se dispersa en agua o en un entorno acuoso, tal como un fluido biológico en el cuerpo, se obtiene una dispersión coloidal con partículas de nanotamaño.

Para la predicción de las interacciones entre los componentes (sustancia activa lipófila y polímeros) y la creación del gradiente hidrófilo-hidrófobo de los polímeros con el compuesto activo, pueden calcularse los parámetros de solubilidad para los componentes de la composición de la invención. El parámetro de solubilidad es una herramienta que puede usarse para seleccionar las interacciones entre polímero-polímero y polímero-compuesto activo, tal como describen Hildebrand *et al.* (Hildebrand, J.H., Scott R.L., *The Solubility of Non-electrolytes*, Reinhold, 3ª edición, 1949, Nueva York). En años recientes, varios grupos de investigación han aplicado los parámetros de solubilidad para predecir la miscibilidad o la compatibilidad del fármaco-polímero y correlacionarlos con características relacionadas con la actuación de sistemas de transporte de fármacos (véase, por ejemplo, Wu C., McGinty J.W., 1999, Non-traditional plasticization of polymeric films, *Int. J. Pharm.*, 177:15-27; Sears J.K., Touchette N.W., 1982, Plasticizers, en: Mark H.F., Othmer D.F., Overberger C.G., Seaborg G.T., editores, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 18, Nueva York, Wiley, pp. 111-182).

Pueden calcularse y compararse los parámetros de solubilidad total y parcial que se identifican con la densidad de energía de cohesión. En general se acepta que para la compatibilidad o miscibilidad de los materiales, la diferencia entre sus parámetros de solubilidad debe ser la menor posible. Para muchos materiales, la energía cohesiva se define no solo por las fuerzas de dispersión, sino que depende de la interacción entre los grupos polares del material y de los enlaces de hidrógeno. Así, el parámetro de solubilidad total ( $\delta$ ) puede dividirse en tres partes que se corresponden con tres tipos de interacciones:  $\delta_d$  - contribución a las fuerzas de dispersión;  $\delta_p$  - contribución a las fuerzas polares,  $\delta_h$  - contribución a los enlaces de hidrógeno. Estas contribuciones para los componentes de la formulación (fármacos y polímeros) pueden ayudar a predecir el grado de miscibilidad del fármaco y el polímero anfifílico, y también permiten la selección de los componentes adecuados para la inducción del gradiente hidrófobo-hidrófilo. Así, de esta manera, se pueden encontrar los polímeros que, según sus parámetros de solubilidad, puedan actuar como puente entre el fármaco lipófilo y los polímeros o segmentos anfifílicos y/o hidrófilos y el medio acuoso. Estos polímeros permiten el diseño del complejo integral de fármaco lipófilo-polímeros con un gradiente hidrófobo-hidrófilo.

Según la presente invención, se calcularon los parámetros de solubilidad total y parcial para un grupo de compuestos activos lipófilos y una selección de los polímeros anfifílicos e hidrófilos aprobados por la FDA para su uso para la administración oral en seres humanos, usando el método de contribución de grupo ("Group Contribution Method", GCM) (Van Krevelen, 1976, *Properties of Polymers*, Elsevier, pp. 129-159) con el programa informático Molecular Modeling Pro Plus desarrollado por Norgwyn Montgomery Software Inc. y se muestran en la siguiente tabla. Los valores de los parámetros de solubilidad del polímero que son más cercanos a los del fenofibrato se

demuestran mediante el bloque de PPG del poloxámero (véase el  $\delta$  total). Esto es indicativo de que la interacción entre el fenofibrato y este polímero será la más energéticamente favorable. Otros polímeros que tienen valores intermedios, que incluyen el bloque de PEG del poloxámero y otros polímeros anfifílicos, tales como PVP, copovidona, etc., actúan como "puentes" para los polímeros hidrófilos, que incluyen NaCMC, quitosano, y PVA.

5

Tabla de parámetros de solubilidad para fármacos lipófilos y polímeros

Parámetros de solubilidad, $J^{1/2} \times \text{cm}^{-3/2}$		$\Delta d$	$\delta p$	$\Delta h$	$\delta t$	
Compuestos activos	Fenofibrato	18,48	2,99	3,12	18,98	
	Atorvastatina	20,13	4,66	11,83	23,81	
	Itraconazol	23,6	8,45	7,43	26,15	
Polímeros	PVP	22,72	22,84	9,89	24,94	
	Copovidona	23,44	4,03	10,14	25,86	
	Bloques de poloxámero	PPG	19,17	0,76	11,08	22,16
		PEG	20,85	13,99	13,2	24,71
	PVA-PVAc	19,15	22,62	22,91	29,97	
	PVA	20,57	22,79	25,53	32,91	
	Quitosano	21,83	2,95	26,37	34,46	
	NaCMC	10,23	4,96	23,65	26,24	

Otros fármacos, tales como itraconazol y atorvastatina, según sus parámetros de solubilidad, pueden ser miscibles con una serie de diferentes polímeros, por ejemplo, PVP, copovidona, y poloxámero. En estos casos, los polímeros hidrófilos tales como quitosano, NaCMC y PVA son los más apropiados según la anterior tabla.

10 Por tanto, puede observarse que los parámetros de solubilidad usados de esta forma ayudan al diseño de formulaciones con gradientes hidrófobos-hidrófilos apropiados. Además, también puede observarse que el uso de dos o más polímeros según la invención permite otras opciones para seleccionar intervalos hidrófobos-hidrófilos adecuados, así como permite un diseño más adaptado a la ocasión para la solubilización de compuestos activos.

15 Se entenderá que la expresión entidad polimérica o matriz polimérica, tal como se emplea en la presente, no se relaciona con una construcción de polímero prepreparada, sino con una entidad o matriz de los polímeros que se autoensambla con el fármaco lipófilo. Cuando un compuesto activo lipófilo se introduce en una mezcla de polímeros según la invención, se coordina con los restos hidrófobos del polímero anfifílico, que también interacciona con el polímero hidrófilo para formar un complejo de fármaco lipófilo-polímeros, fijando así el fármaco lipófilo dentro de la entidad polimérica. El complejo de polímeros-fármaco lipófilo se forma por autoensamblaje. Esto es contrario a las  
20 partículas de fármacos lipófilos conocidas en la técnica preparadas mediante molienda o procedimientos similares.

Tal como mencionó anteriormente, la interacción entre un compuesto activo lipófilo y los restos hidrófobos del polímero anfifílico provoca la modificación de sus propiedades fisicoquímicas. Así, las composiciones de la presente invención muestran cambios significativos en el comportamiento térmico del compuesto activo lipófilo, comparado con la masa del compuesto cristalino usado como producto de partida para la preparación de la composición. Esto  
25 demuestra una notable disminución de la entalpía de fusión o una disminución de la entalpía de fusión y la temperatura de fusión del compuesto activo lipófilo.

Aunque no se desea limitarse por ninguna clasificación específica de la estructura de las composiciones de la invención, estas composiciones pueden incluir mezclas eutécticas, disoluciones sólidas o suspensiones sólidas con una fase de fármaco lipófilo dispersada cristalina, parcial y complementemente amorfa.

30 Además de provocar la modificación del comportamiento térmico del compuesto activo lipófilo, la interacción entre los dos o más polímeros y el compuesto activo lipófilo crea un gradiente hidrófobo-hidrófilo que permite la formación de una nanodispersión coloidal tras poner en contacto dicha composición con un medio acuoso que, a su vez, facilita la liberación inmediata y una alta biodisponibilidad del compuesto activo lipófilo.

35 En otra descripción, la presente invención se refiere a una disolución transparente y homogénea que comprende dos o más polímeros y un compuesto activo lipófilo en un disolvente acuoso que consiste en al menos 50% en peso de

agua y menos del 50% en peso de un disolvente orgánico en una sola fase, que no sufre sedimentación ni precipitación, en la que al menos uno de los dos o más polímeros es un polímero anfifílico y al menos otro de los dos o más polímeros es un polímero hidrófilo o un polímero anfifílico con un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente del primer polímero anfifílico.

5 En realizaciones preferidas, la sustancia activa lipófila es un fármaco lipófilo, tal como, pero sin limitarse a fenofibrato, atorvastatina, itraconazol, claritromicina, nifedipina, albendazol, hesperitina y tacrolimus, el polímero anfifílico es como se definió anteriormente en la presente, preferiblemente poloxámero 407, PVP, copovidona, una proteína vegetal o un hidrolizado de proteínas, y el polímero hidrófilo es como se definió anteriormente en la presente, preferiblemente, NaCMC, alginato de sodio y quitosano.

10 La composición farmacéutica según la presente invención comprende el polvo que consiste en el complejo de fármaco lipófilo-polímeros de la invención, y puede comprender además uno o más excipiente o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables o ambos, tales como ligantes, diluyentes, disgregantes, cargas, deslizantes, lubricantes, agentes suspensores, edulcorantes, agentes aromatizantes, tampones, agentes de imbibición por capilaridad, agentes humectantes y agentes efervescentes.

15 Cuando está presente un agente ligante en la composición, los agentes ligantes preferidos incluyen polivinilpirrolidona, almidón, celulosa, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, y similares.

Cuando está presente un diluyente en la composición, los diluyentes preferidos incluyen celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, manitol, almidón, sorbitol, sacarosa, glucosa, almidón o sus mezclas.

20 Los disgregantes para su uso en la invención incluyen polivinilpirrolidona insoluble reticulada (crospovidona, tal como Kollidon CL, Kollidon CL-SF), almidón y almidón modificado, croscarmelosa sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada), almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab), ácido algínico, alginatos, silicato de sodio, y sus mezclas.

25 Los ejemplos de agentes de carga son celulosa microcristalina, lactosa, manitol, y almidón. Los lubricantes adecuados incluyen agentes que actúan sobre la fluidez del polvo que se va a comprimir, y son dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y gel de sílice.

Pueden usarse deslizantes para mejorar las características de flujo de granulaciones y polvos reduciendo la fricción entre las partículas, y generalmente se añaden a las composiciones farmacéuticas inmediatamente antes de la compresión de los comprimidos para facilitar el flujo del material granular hacia las cavidades del troquel de la prensa para comprimidos. Cuando se emplean para la compresión de comprimidos, los deslizantes adecuados incluyen: silicato de calcio, dióxido de silicio coloidal, talco sin amianto, aluminosilicato de sodio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, almidón de maíz, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, estearatos metálicos, laurilsulfato de magnesio, y óxido de magnesio.

35 Cuando está presente un lubricante en la composición, un lubricante preferido es el estearato de magnesio. Los edulcorantes, si están presentes, pueden ser cualquier edulcorante natural o artificial.

Los ejemplos de agentes suspensores útiles incluyen, pero no se limitan a tensioactivos, tales como esteariltrietaanolamina, laurilsulfato de sodio (SLS), ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina y similares.

40 Un agente de imbibición por capilaridad, que se define como que tiene la capacidad de introducir agua en la red porosa de un material de transporte, puede incluirse en el núcleo de una formulación de comprimido de la invención. El agente de imbibición por capilaridad puede ser un agente de imbibición por capilaridad hinchable o no hinchable, tal como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio y PVP de bajo peso molecular.

45 La composición farmacéutica de la invención que comprende el complejo de polímeros-fármaco lipófilo y opcionalmente uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como como se describió anteriormente, pueden emplearse tal cual. Sin embargo, es preferible presentar la composición en forma de formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, esferas, granos, píldoras, granulados, gránulos, polvos, granza, sobres, trociscos, suspensiones orales y aerosoles. Las formas de dosificación sólidas preferidas incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, granulados, gránulos, polvos, suspensiones orales y aerosoles.

50 En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención se formula en un comprimido.

Las composiciones de la invención muestran una disolución rápida en ensayos realizados según los métodos de disolución de productos de fármaco de la FDA. Para los fármacos lipófilos con una buena permeabilidad, en los que la solubilidad es el principal elemento disuasorio para lograr una buena biodisponibilidad, los ensayos de disolución son indicativos de la solubilidad y, con ello, de la biodisponibilidad.

Se espera que la administración de la composición suministre una liberación inmediata y una mejor biodisponibilidad del fármaco lipófilo.

El término "biodisponibilidad" se refiere al grado al cual el fármaco lipófilo se hace disponible para el tejido diana después de ser administrado. Una biodisponibilidad adecuada para la composición del fármaco lipófilo de la invención debería demostrar que la administración de dicha composición suministra una biodisponibilidad que es mejor o al menos igual cuando se compara con la biodisponibilidad obtenida después de la administración del polvo cristalino bruto del fármaco lipófilo o de un producto disponible en el mercado que contiene el fármaco lipófilo en las mismas cantidades.

También sería deseable que las composiciones del fármaco lipófilo de la invención muestren una bioequivalencia y/o unos mejores perfiles farmacocinéticos (PK) en comparación con composiciones de fármacos lipófilos disponibles en el mercado, concretamente, que muestren unos perfiles farmacocinéticos mejores o similares cuando se administran en dosis similares bajo condiciones similares. Los parámetros que se emplean a menudo en los estudios de bioequivalencia son  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-infinity}$ ,  $AUC_{0-t}$ . Deben aplicarse al menos los parámetros de  $C_{max}$  y AUC cuando se intenta determinar si existe bioequivalencia. El  $t_{max}$  indica el tiempo hasta alcanzar la máxima concentración en plasma ( $C_{max}$ ) después de la administración;  $AUC_{0-infinity}$  o AUC indica el área bajo la curva ("area under curve") de la concentración en plasma frente al tiempo desde el momento 0 hasta el infinito;  $AUC_{0-t}$  indica el área bajo la curva la concentración en plasma frente al tiempo desde el momento 0 hasta el momento t, en especial,  $AUC_{0-24}$  es el área bajo la curva la concentración en plasma frente al tiempo desde el momento 0 hasta el momento de 24 hr en condiciones de estado estacionario.

Tal como se muestra en los ejemplos de la presente, la tabla 4 muestra los valores de la gráfica de PK (AUC,  $C_{max}$ ) en ratas para un grupo de formulaciones de fenofibrato del ejemplo 4 (formulaciones 4.1, 4.2, 4.11, 4.12). Tal como puede observarse, las formulaciones 4.1 y 4.2 muestran unos valores muy aumentados de AUC y  $C_{max}$  cuando se comparan con el fenofibrato micronizado comercial. Por contraste, las formulaciones 4.11 y 4.12 son marginalmente mejores que el fenofibrato micronizado según los mismos parámetros. Por tanto, estos ensayos preclínicos permiten seleccionar las formulaciones menos atractivas y centrarse en las dos formulaciones mejores para los estudios clínicos detallados en el ejemplo 15.

La tabla 8 ofrece un resumen de los resultados de un estudio clínico piloto para las formulaciones 4.1 y 4.2 como suspensiones frente al comprimido Tricor® 145. La formulación 4.2 muestra unos valores de  $C_{max}$  más altos que la formulación 4.1. Según los principales parámetros PK ( $C_{max}$  y AUC), la formulación 4.2 es muy similar al comprimido del mercado Tricor® 145. Por tanto, este estudio piloto indica que la formulación 4.2 puede ser la primera elección para los estudios clínicos.

Las composiciones de la invención que comprenden el complejo de polímeros-fármaco lipófilo son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección que responda a dicho fármaco lipófilo.

En una realización preferida, el fármaco lipófilo es fenofibrato, y las composiciones de la invención que comprenden el complejo de polímeros-fenofibrato son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección que responda al fenofibrato. Por tanto, son útiles para tratar la hiperlipidemia, un trastorno que se caracteriza por un aumento en los lípidos (grasas), tales como colesterol, ésteres de colesterol y triglicéridos, en la corriente sanguínea. La hiperlipidemia está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (que puede conducir a angina de pecho, a un ataque al corazón o a ambos) y al espesamiento o endurecimiento de las arterias que suministran sangre al músculo cardíaco. En particular, las composiciones pueden ser útiles para tratar trastornos, tales como la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, los trastornos cardiovasculares, la enfermedad cardíaca coronaria, y la enfermedad vascular periférica (que incluye la enfermedad de la arteria carótida sintomática).

Así, en una realización, la presente invención proporciona un método para tratar la hiperlipidemia, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención que comprende fenofibrato. En realizaciones preferidas, el método de la invención es útil para el tratamiento de trastornos, tales como la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, los trastornos cardiovasculares, la enfermedad cardíaca coronaria, y la enfermedad vascular periférica (que incluye la enfermedad de la arteria carótida sintomática).

En otra realización, el fármaco lipófilo es atorvastatina, un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, útil para reducir la cantidad de colesterol y otras sustancias grasas en la sangre. La atorvastatina calcio está disponible como comprimidos de 10, 20, 40 y 80 mg con el nombre comercial Lipitor™ (Pfizer Inc.). En una realización preferida, la composición de la invención comprende un complejo de polímeros-atorvastatina, en el que la atorvastatina está entrelazada con una entidad polimérica de poloxámero 407-NaCMC. En otra realización, la composición de la invención comprende un complejo de polímeros-atorvastatina, en el que la atorvastatina está entrelazada con una entidad polimérica de poloxámero 407-arginato de sodio.

Las composiciones de atorvastatina son útiles para tratar la hiperlipidemia, un trastorno que se caracteriza por un aumento en los lípidos (grasas), tales como colesterol, ésteres de colesterol y triglicéridos, en la corriente sanguínea. La hiperlipidemia está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (que puede conducir a

angina de pecho, a un ataque al corazón o a ambos) y al espesamiento o endurecimiento de las arterias que suministran sangre al músculo cardíaco.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de dos fármacos que regulan el colesterol, atorvastatina y fenofibrato, en un complejo de polímeros-fenofibrato/atorvastatina en el que el fenofibrato y la atorvastatina están entrelazados con una entidad polimérica formada por poloxámero 407 y NaCMC.

Por tanto, la presente invención proporciona un método para tratar la hiperlipidemia, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención que comprende un complejo de polímeros-atorvastatina o un complejo de polímeros-atorvastatina/fenofibrato.

10 En otra realización, el fármaco lipófilo es itraconazol, una medicina de azol usada para tratar infecciones fúngicas. Es eficaz contra un amplio espectro de hongos, que incluyen dermatofitos (infecciones de tiña), levaduras, tales como infecciones de *Candida* y *Malassezia*, e infecciones fúngicas sistémicas, tales como histoplasma, aspergillus, coccidiomycosis, cromoblastomycosis. El itraconazol está disponible como cápsulas de 100 mg con el nombre comercial Sporanox™ (Janssen-Cilag). En una realización preferida, la composición de la invención comprende un  
15 complejo de polímeros-itraconazol, en el que el itraconazol está entrelazado con una entidad polimérica de poloxámero 407-carboximetilcelulosa de sodio. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende un complejo de polímeros-itraconazol, en el que el itraconazol está entrelazado con una entidad polimérica de poloxámero 407-quitosano HCl. En otra realización preferida, la composición de la invención  
20 comprende un complejo de polímeros-itraconazol, en el que el itraconazol está entrelazado con una entidad polimérica de polivinilpirrolidona-proteína, preferiblemente zeína de maíz.

En otra realización, el fármaco lipófilo es tacrolimus, un inmunosupresor macrólido administrado después de un trasplante de órganos alogénico para reducir la actividad del sistema inmunológico del paciente y, por tanto, el riesgo de rechazo del órgano. El tacrolimus está disponible como cápsulas de 0,5, 1,0 y 5,0 mg con el nombre comercial Prograf™. En una realización preferida, la composición de la invención comprende un complejo de polímeros-tacrolimus, en el que el tacrolimus está entrelazado con una entidad polimérica de poloxámero 407-NaCMC.  
25

Los siguientes ejemplos ilustran ciertas características de la presente invención, pero no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

### Ejemplos

30 En los siguientes ejemplos, cuando se emplea el término "proporción", este se refiere a una proporción en peso/peso, excepto los casos en los que el uso de otras unidades se indique específicamente en el texto.

#### Materiales y métodos

*Materiales:* fenofibrato (de ChemAgis, Israel); cápsulas de fenofibrato que contienen fenofibrato micronizado (200 mg) para la administración oral con alimentos (de Teva Pharmaceuticals Ltd., Israel); comprimidos de Tricor 145 (de Abbott Laboratories); atorvastatina calcio, nifedipina y claritromicina (de Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel);  
35 itraconazol (BP micronizado, de Hawkins Inc., EE. UU.); sporanox (gránulos, de Janssen-Cilag); tacrolimus (de Fermentek Ltd., Israel); resveratrol (de Sigma); hesperitina, albendazol y fenbendazol (de Sito (China) International); albazeno (Rubikon, Bielorrusia) [poloxámero 407 (Lutrol F 127; BASF, Alemania); quitosano HCl (de Kraeber GmbH); copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona K28, Kollidon VA64) y polivinilpirrolidona (PVP, Kollidon 30) (de BASF, Alemania); carboximetilcelulosa de sodio NaCMC (Aqualon CMC-7L2P, de Aqualon, Hercules Inc.); zeína de maíz (de Sigma); alginato de sodio (Protanal SF, de Protan Inc., EE. UU.); y  
40 polivinilpirrolidona (PVP K10, PM 10.000, de Sigma); hidrolizado de proteínas procedentes de gluten de trigo (HyPep 4601 de Sigma); laurilsulfato de sodio, taurocolato de sodio, lecitina y aspirina (de Sigma-Aldrich); docusato sodio y benzoato de sodio (de Cytec, EE. UU.); almidón glicolato de sodio (Explotab, de JRS Pharma, Alemania); lactosa (de Alfa Chem, EE. UU.); dextratos (de Penwest Pharmaceuticals Co., EE. UU.), acetato succinato de hipromelosa  
45 (Shin-Etsu AQOAT, de Shin-Etsu, Japón); silicato de calcio (de Sigma); 1-metil-2-pirrolidona (de Riedel-de-liaen); n-propanol (de Sigma).

#### Métodos:

(i) Preparación de las disoluciones de polímeros y compuestos activos - Los intermedios líquidos que contienen el compuesto o compuestos activos y los polímeros se prepararon usando un mezclador Ekato Unimix LM3 (Ekato Systems GmbH) y una bomba peristáltica y tubos.  
50

(ii) El proceso de secado por pulverización se realizó usando un minisecador por pulverización B-290 de Buchi Labortechnik AG.

(iii) La compresión de los comprimidos se realizó con una prensa para comprimidos de un solo troquel DP12 - Shanghai Tianxiang & Chentai Pharmaceutical Machinery Co. Ltd.

- (iv) El ensayo de disolución se realizó según el método de disolución USP <711> y los métodos de disolución para productos de fármaco de la FDA usando el aparato de palas Distek modelo 2100A. La cuantificación se realizó usando un espectrómetro de UV. Se disolvió una cantidad apropiada de comprimidos o polvos secados por pulverización, así como comprimidos o polvos control, en 1000 ml de una disolución en agua 0,05 M de laurilsulfato de sodio, a 37 °C, con una velocidad de rotación de 75 rpm y unos momentos de toma de muestras de 5, 10, 20 y 30 min para los polvos, o de 20, 30, 40 min para los comprimidos.
- (v) El ensayo de disgregación de los comprimidos se realizó según el método de disgregación USP <701>.
- (vi) Se estudiaron las propiedades térmicas de las composiciones usando un equipo de DSC convencional, tal como un calorímetro de barrido diferencia de Mettler Toledo, modelo DSC 820, crisoles de aluminio convencionales de 40 µl ME-27331, balanza Mettler Toledo MT-15, prensa de sellado, conjunto de manipulación de crisoles ME-119091, y sistema informático Mettler-Toledo STAR<sup>®</sup>. Las muestras (5-10 mg) se calentaron a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min desde 25 °C a 100 °C.
- (vii) Tamaño de partícula de las nanodispersiones: las mediciones se realizaron usando la dispersión de luz dinámica ("Dynamic Light Scattering", DLS). El método se ejecutó en un Malvern Zen 3600, serie Zetasizer-nano. Las muestras se prepararon suspendiendo el polvo seco por pulverización en agua (al 0,075-0,1%) a 25-30 °C. En primer lugar se añadió agua a la cantidad apropiada del polvo, y la mezcla se dejó en reposo durante 15 min. Después, la suspensión se agitó magnéticamente durante 4 min a 300 rpm y se trasladó 1 ml de la suspensión a una cubeta para la medición. La cubeta se incubó dentro del instrumento durante 5 min para la estabilización antes de la medición. Se realizó una serie de al menos 5 mediciones repetidas a 25-30 °C. Se indicaron los siguientes parámetros a partir del análisis de la distribución de tamaño ponderada en volumen: índice de polidispersión ("polydispersity index", PDI), el diámetro de la fracción principal (Z-vol), el porcentaje en volumen de la fracción principal.
- (viii) Se determinaron las concentraciones de ácido fenofibrato en el plasma de rata mediante un método de HPLC-UV usando el instrumento ThermoFinnigan Surveyor Instrument con el programa informático ChromQuest 4.1.
- (ix) Se determinaron las concentraciones de ácido fenofibrato y los metabolitos del resveratrol en plasma humano, así como la concentración de sulfóxido de albendazol en plasma de cerdo, por medio de métodos de HPLC-UV validados, usando el sistema de HPLC Summit DI 6009 Dionex (Alemania) con detector de matriz de fotodiodos ("photodiode array", PDA) y el paquete informático Chromeleon Versión 6.70.

#### Ejemplo 1: Fenofibrato secado por pulverización

- Se disolvió fenofibrato (1,0 g) con agitación a 300 rpm en 17,6 gl de n-propanol a 45 °C. Se añadió agua (18 g) a la disolución de fenofibrato a una velocidad de alimentación de 1 ml/min con agitación a 300 rpm y a una temperatura de 45 °C. La disolución homogénea transparente resultante se colocó en un baño a 55 °C y se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 78 °C y una temperatura de salida de 50 °C, obteniendo así un polvo. Este polvo se usó en los estudios de comparación siguientes.

#### Ejemplo 2: Formulación de fenofibrato con NaCMC

Disolución de fármaco: El fenofibrato (1,0 g) se disolvió con agitación a 300 rpm en 89 g de n-propanol a 25 °C.

Disolución de polímero: La NaCMC (3,0 g) se disolvió con agitación a 300 rpm en agua (100 g) a 43 °C.

- La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímero a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm y a una temperatura de 45 °C, y después la temperatura aumentó hasta 56 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización a partir de una disolución caliente (50-55 °C) usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 98 °C y una temperatura de salida de 64 °C, obteniendo así un polvo. Este polvo se usó en los estudios de comparación siguientes.

#### Ejemplo 3: Formulación de fenofibrato con poloxámero 407

- Disolución de fármaco: El fenofibrato (0,5 g) se disolvió con agitación a 300 rpm en 60 g de n-propanol a condiciones ambientales.

Disolución de polímero: El poloxámero 407 (1,5 g) se disolvió con agitación a 300 rpm en 75 g de agua a condiciones ambientales.

- La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímero a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm y a una temperatura de 25 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 100 °C y una temperatura de salida de 64 °C, obteniendo así un líquido viscoso que forma una película en el ciclón después de enfriarse. Esta película se retiró y se trituró usando un mortero y una mano de mortero. Este polvo se usó en los estudios de comparación siguientes.

Ejemplo 4: Formulaciones de fenofibrato que contienen poloxámero 407 y NaCMC

5 Procedimiento general para la preparación de las formulaciones 4.1-4.14 en la tabla 1: Este ejemplo presenta el diseño de la matriz para formulaciones de fenofibrato que comprenden diferentes proporciones de fenofibrato (FFB), poloxámero 407 (Lutrol F 127) y NaCMC. La carga del fenofibrato en el polvo seco final está en el intervalo del 25-33,3%, y el intervalo de Lutrol F 127 y NaCMC es del 22-50% para cada uno. Las formulaciones secas también pueden contener 2-8% de agua. El contenido de todos los sólidos (FFB, Lutrol y NaCMC) en el intermedio líquido también varía del 2,0% al 6,2% (en p/p).

Disolución de fármaco: El fenofibrato cristalino bruto (FFB) se disolvió con agitación a 300 rpm en n-propanol a 25 °C.

Disolución de polímero: La NaCMC y el poloxámero 407 se disolvieron con agitación a 300 rpm en agua a 45 °C

10 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2-10 ml/min con agitación a 300 rpm. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización, produciendo polvos fluidos. Los parámetros de mezclado y secado se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de mezclado y secado del fenofibrato, Lutrol y NaCMC

Formulación n.º	Parámetros de mezclado						Parámetros de secado	
	FFB (g)	Lutrol (g)	NaCMC (g)	N-propanol (g)	Agua (g)	Temp. de adición (°C)	Temp. de entrada (°C)	Temp. de salida (°C)
1	15	15	30	1200	1500	40	120	72
2	15	30	15	1200	1500	40	110	64
3	45	90	45	1080	1650	55	110	64
4	2	3	3	160	200	30	80	55
5	0,56	0,48	0,96	40	50	30	100	63
6	0,56	0,72	0,72	40	50	30	80	55
7	0,56	0,96	0,48	40	50	30	80	52
8	0,60	0,93	0,47	40	50	30	80	54
9	0,60	0,70	0,70	40	50	30	80	55
10	0,60	0,47	0,93	40	50	30	100	63
11	0,67	0,89	0,44	40	50	30	80	52
12	0,67	0,44	0,89	40	50	30	100	62
13	2,67	2,67	2,67	160	200	30	100	75
14	0,18	0,57	0,25	50	50	48	96	64

15 Las anteriores formulaciones 1-14 se mencionan en la descripción y en los siguientes ejemplos como ejemplos/formulaciones 4.1 a 4.14, respectivamente.

Ejemplo 5: Formulación de fenofibrato que contiene poloxámero 407 y alginato de sodio

20 Disolución A que contiene fenofibrato y poloxámero 407: Se disolvió el fenofibrato (0,18 g) en 16 g de n-propanol a condiciones ambientales con agitación a 300 rpm. Después se añadieron 5 g de agua y 0,20 g de poloxámero 407 con agitación.

Disolución B que contiene alginato de sodio: Se mezcló el alginato de sodio (0,30 g; Protanal SF) con 4 ml de 1-propanol a condiciones ambientales con agitación a 300 rpm. Después se añadieron 35 g de agua con agitación, y la mezcla se calentó hasta 65 °C hasta la disolución completa del polímero.

La disolución A se añadió a la disolución B a una velocidad de alimentación de 2 ml/min bajo condiciones de

agitación (500 rpm) y a una temperatura de 65 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 100 °C y una temperatura de salida de 70 °C, obteniendo así un polvo.

Ejemplo 6: Formulación de fenofibrato que contiene poloxámero 407, PVP y NaCMC

- 5 Disolución de fármaco: El fenofibrato (0,5 g) se disolvió en 32 g de n-propanol a condiciones ambientales bajo condiciones de agitación (300 rpm).

Disolución de polímeros: (a) Se disolvió la NaCMC (0,5 g) en 60 g de agua con agitación (300 rpm) a 50 °C; (b) Se disolvió el poloxámero 407 (0,5 g) en la disolución (a) a 50 °C; (c) Se disolvió la PVP 10 kDa (0,5 g) en la disolución (b) a 50 °C; (d) Se añadieron 16 g de n-propanol a la disolución (c), y después la disolución de polímeros se calentó hasta 62-63 °C con agitación.

10

La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros caliente a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 100 °C y una temperatura de salida de 60 °C, produciendo un polvo.

- 15 Ejemplo 7: Formulación de fenofibrato que contiene PVP, hidrolizado de proteínas y NaCMC

Disolución de fármaco: El fenofibrato (0,7 g) se disolvió en 32 g de n-propanol a condiciones ambientales bajo condiciones de agitación (300 rpm).

Disolución de polímeros: (a) Se disolvió la NaCMC (0,7 g) en 60 g de agua con agitación (300 rpm) a 47 °C; (b) Se disolvieron 0,3 g de hidrolizado de proteínas (gluten de trigo) en la disolución (a) a temperatura ambiente; (c) Se disolvió la PVP 10 kDa (0,3 g) en la disolución (b) a temperatura ambiente; (d) Se añadieron 16 g de n-propanol a la disolución (c), y después la disolución de polímeros se calentó hasta 67-68 °C con agitación.

20

La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros caliente a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 78 °C y una temperatura de salida de 50 °C, produciendo un polvo.

25

Ejemplo 8: Formulación de fenofibrato que contiene copovidona K28 y NaCMC

Disolución de fármaco: El fenofibrato (1,25 g) se disolvió en 40 gl de n-propanol a condiciones ambientales bajo condiciones de agitación (300 rpm).

Disolución de polímeros: (a) Se disolvió la NaCMC (1,25 g) en 50 g de agua con agitación (300 rpm) a 40-45 °C; y (b) se disolvió copovidona K28 (2,50 g) en la disolución (a) a 50 °C.

30

La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros caliente (40-45 °C) a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm. La disolución homogénea transparente resultante se colocó en un baño a 55 °C y se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 98 °C y una temperatura de salida de 64-67 °C, produciendo un polvo.

- 35 Ejemplo 9: Formulación de fenofibrato que contiene acetato succinato de hipromelosa e hidrolizado de proteínas

Disolución de fármaco: El fenofibrato (0,5 g) se disolvió en 20 g de n-propanol a condiciones ambientales bajo condiciones de agitación (300 rpm).

Disolución de polímeros: (a) Se disolvió el acetato succinato de hipromelosa (1,0 g) en 27 gl de una mezcla de n-propanol-agua (45:55) con agitación a 50 °C; y (b) se disolvió un hidrolizado de proteínas (1,0 g de gluten de trigo) en 20 g de agua a 56 °C.

40

La disolución de fármaco se añadió a la disolución (a) caliente (60 °C) con agitación magnética (300 rpm) a una velocidad de alimentación de 2 ml/min, produciendo la disolución (c). La disolución (c) caliente se añadió a la disolución (b) caliente (60 °C) a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 80 °C y una temperatura de salida de 55 °C, produciendo un polvo.

45

Ejemplo 10: Tamaño de partícula de las dispersiones acuosas obtenidas a partir de las formulaciones de fenofibrato

Los polvos producidos como se describió en los ejemplos 1-9 se suspendieron en agua desionizada como se describe en el método (vii) de la sección de materiales y métodos.

Los polvos de los ejemplos 1-3 que comprenden solo fenofibrato o este en combinación con un solo polímero formaron suspensiones toscas con grandes partículas visibles. Este tipo de suspensión no es adecuada para la

50

medición de la dispersión de luz dinámica.

Los polvos de los ejemplos 4-10 que comprenden las formulaciones de fenofibrato-polímeros según la invención se convirtieron en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula en la gama de la nanoescala. Los resultados se muestran en la tabla 2.

5

Tabla 2. Características de las dispersiones coloidales de fenofibrato

Formulación	N.º de mediciones	z-vol de la fracción principal, nm	PDI	% en vol. de la fracción principal
Ejemplo 4.1	5	628	0,617	90
Ejemplo 4.2	10	669	0,452	99
Ejemplo 4.3	5	916	0,394	100
Ejemplo 4.4	10	316	0,514	98
Ejemplo 4.5	10	405	0,683	84
Ejemplo 4.6	15	668	0,580	87
Ejemplo 4.7	10	668	0,617	95
Ejemplo 4.8	10	512	0,480	92
Ejemplo 4.9	10	478	0,573	91
Ejemplo 4.10	10	561	0,563	100
Ejemplo 4.11	10	500	0,559	100
Ejemplo 4.12	10	481	0,508	100
Ejemplo 4.13	10	585	0,417	100
Ejemplo 4.14	10	605	0,540	100
Ejemplo 5	15	128	0,384	100
Ejemplo 6	5	644	0,378	90
Ejemplo 7	5	527	0,591	100
Ejemplo 8	5	655	0,402	89
Ejemplo 9	5	578	0,328	100

z-vol es el diámetro promedio (en nm) de cada fracción definida.

PDI — índice de polidispersión

10 El análisis de las dispersiones descritas en el presente ejemplo demuestra que solo las composiciones de la invención que poseen un gradiente hidrófobo-hidrófilo son capaces de producir nanodispersiones homogéneas. Esta propiedad inherente asegura la mejora en la biodisponibilidad del fenofibrato.

15 En el método de dispersión de luz dinámica, se emplearon dos parámetros principales para caracterizar el sistema coloidal: el diámetro hidrodinámico de las partículas y la amplitud de la distribución (polidispersión). Las dispersiones unimodales se caracterizan bien mediante una distribución gaussiana con el promedio del diámetro de partícula (z-promedio). En el caso de un sistema multimodal se requiere un análisis mucho más complejo. Los algoritmos usados proporcionan información acerca del diámetro promedio y la anchura y modo del pico para cada fracción. Puede obtenerse una visión más realista de una distribución de material en fracciones a partir del análisis de la distribución del tamaño de partícula ponderado en volumen (Shekunov *et al.*, Particle size analysis in pharmaceuticals, Pharmaceutical Research, 2007, vol. 24(2), p. 203). En este análisis se emplea el término z-vol para caracterizar el diámetro promedio de cada fracción definida. Se emplea PDI para caracterizar la fiabilidad del análisis de distribución del tamaño de partícula. Los valores entre 0,08 y 0,7 pertenecen a una polidispersión de gama intermedia. Es el intervalo en el que el algoritmo de distribución de DLS funciona mejor. Los valores por encima de 20 0,7 significan que la muestra está demasiado polidispersa y no es adecuada para la técnica de DLS.

Tal como se muestra en la tabla 2, todas las dispersiones de los ejemplos 4-9 mostraron una polidispersión en la

gama intermedia (PDI en el intervalo de 0,08 a 0,7). El alto porcentaje de la fracción principal indica una distribución sustancialmente unimodal (homogénea) de la dispersión de partículas nanocoloidal.

Ejemplo 11: Propiedades térmicas de las formulaciones de fenofibrato

5 Para determinar las propiedades térmicas del fenofibrato en las composiciones de la invención, se determinó la temperatura ( $T_{\text{fusión}}$ ) y la entalpía ( $\Delta H_{\text{fusión}}$ ) de fusión de polvos secados por pulverización obtenidos en los ejemplos previos mediante calorimetría de barrido diferencial ("Differential Scanning Calorimetry", DSC) según se describe en la sección de métodos. Estas características se compararon con termogramas del fenofibrato bruto comercial de partida, así como con productos de fármaco de fenofibrato comerciales. La entalpía de fusión del fenofibrato se indica en julios por gramo de fenofibrato (J/g<sub>FF</sub>). Los resultados se muestran en la tabla 3.

10

Tabla 3. DSC de las formulaciones de fenofibrato

Muestra	$T_{\text{fusión}} (°C)$	$\Delta H_{\text{fusión}} (J/g_{FF})$
Material de partida de fenofibrato	81,9	74,3
Fenofibrato microcristalino	82,8	71,3
Fenofibrato en nanopartículas (comprimido triturado Tricor 145™)	77,2	54,6
Ejemplo 1 (fenofibrato secado por pulverización)	81,2	71,8
Ejemplo 2	78,0	43,9
Ejemplo 3	Pico no resuelto de fenofibrato	
Ejemplo 4.1	72,0	39,0
Ejemplo 4.2	63,6	6,5
Ejemplo 4.3	63,7	16,5
Ejemplo 4.4	67,6	24,8
Ejemplo 4.5	78,4	43,3
Ejemplo 4.6	73,3	34,4
Ejemplo 4.7	66,0	17,3
Ejemplo 4.8	68,0	22,3
Ejemplo 4.9	75,6	35,8
Ejemplo 4.10	78,6	42,8
Ejemplo 4.11	63,7	21,1
Ejemplo 4.12	78,2	52,4
Ejemplo 4.13	72,6	38,5
Ejemplo 4.14	Pico no resuelto de fenofibrato	
Ejemplo 5	69,1	30,5
Ejemplo 6	71,1	33,4
Ejemplo 7	76,8	49,0
Ejemplo 8	78,0	11,0
Ejemplo 9	78,0	16,7

Tal como puede observarse en la tabla 3, el polvo de fenofibrato cristalino bruto (material de partida) muestra un pico endotérmico alrededor de 82 °C con una entalpía de fusión de 74,3 J/g. El fenofibrato micronizado comercial

(microcristalino) muestra solo un cambio pequeño en la entalpía de fusión del fenofibrato (71,3 J/g). Las nanopartículas de fenofibrato producidas triturando el comprimido Tricor® 145 ( $\Delta H_{\text{fusión}} = 54,6$  J/g) muestran una reducción de la energía de fusión de tan solo 19,7 J/g. La aplicación del proceso de secado por pulverización (ejemplo 1) apenas cambia al fenofibrato (véase también la figura 1).

- 5 Por contraste, la introducción del fenofibrato en el complejo de polímeros-fenofibrato según la invención y su interacción con los restos hidrófobos del polímero anfílico provoca una disminución significativa del pico de fusión del fármaco ( $\Delta H_{\text{fusión}}$ ). Las composiciones descritas en los ejemplos 4.2, 4.3, 4.4, 4.6 a 4.9, 4.11, 5, 6, 8, y 9 muestran una reducción en 2-10 veces de la entalpía, comparado con la masa del fenofibrato de partida. De modo más específico, la figura 2 ilustra este fenómeno y muestra una reducción en 6,8 veces en la entalpía del fenofibrato para la dispersión sólida descrita en el ejemplo 8.

El grado máximo de interacción entre el fenofibrato y el poloxámero 407 en la proporción 1:3 (ejemplos 3 y 4.14) produce una disminución extremadamente fuerte en el punto de fusión del fenofibrato, que se solapa con el pico del polímero, y así no se observa un pico resuelto del fármaco.

- 15 El perfil termotrópico de las composiciones de la invención también apunta a interacciones fuertes del fenofibrato con los polímeros. La temperatura de fusión se desplazó, disminuyendo desde 82-83 °C a 63-73 °C en los ejemplos 4.1 a 4.4, 4.6 a 4.8, 4.11, 4.13, 5, y 6. De modo más específico, la figura 3 ilustra este fenómeno y muestra un desplazamiento hacia abajo de 18,3 °C de la temperatura de fusión para la dispersión sólida de fenofibrato descrita en el ejemplo 4.2, así como una reducción en 11,4 veces de la entalpía del fenofibrato, comparado con la masa del fenofibrato de partida.

- 20 Ejemplo 12: Estudio de farmacocinética *in vivo* en ratas

Se realizaron estudios *in vivo* para determinar la biodisponibilidad de las composiciones de fenofibrato de la presente invención con relación a la biodisponibilidad de un polvo de fenofibrato micronizado disponible en el mercado. El estudio se diseñó para determinar la correlación entre las propiedades fisicoquímicas de las composiciones (tamaño de partícula y comportamiento térmico) y su biodisponibilidad.

- 25 Las preparaciones que comprenden formulaciones de fenofibrato obtenidas en los ejemplos 4.1, 4.2, 4.11, 4.12 o de fenofibrato micronizado se administraron por vía oral como suspensiones en agua a ratas Sprague-Dawley macho (280-300 g; Harlan Inc., Israel) a través de un tubo de alimentación (sonda oral). Las suspensiones en agua se prepararon 1 hr antes de su administración a las ratas en una concentración de 1,5 mg/ml, y se extrajeron mediante jeringa con mezclado continuo con un agitador magnético. A cada rata se le administró una única dosis oral de 7,5 mg/kg. La administración del fármaco se produjo tras un ayuno nocturno, y el agua estaba libremente disponible.
- 30 Se recolectaron muestras de sangre de la cola en los siguientes momentos del tiempo: antes de la dosificación y 1, 2, 3 y 4 horas después de la dosificación. Se determinó la concentración en sangre de ácido fenofibrato en cada momento del tiempo mediante un método de HPLC-UV (materiales y métodos, punto ix) y se calculó como el promedio para un grupo de 5 animales. Los parámetros farmacocinéticos ( $C_{\text{max}}$ ,  $AUC_{0-4}$ ,  $C_{\text{max}}^{\text{ensayo}}/C_{\text{max}}^{\text{ref}}$ , y  $AUC_{0-4}^{\text{ensayo}}/AUC_{0-4}^{\text{ref}}$ ) se determinaron para cada formulación. La correlación entre los resultados y las composiciones se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrato en ratas

Formulación	Composición FFB:Amp:Hidro (%)	Proporción FFB:Amp	$C_{\text{max}}$ , µg/ml	$AUC_{0-4}$	$AUC_{0-4}^{\text{ensayo}}/AUC_{0-4}^{\text{ref}}$
Fenofibrato micronizado			6,19	20,7	
Ejemplo 4.1	25:25:50	1,00:1,00	20,09	54,6	2,64
Ejemplo 4.2	25:50:25	1,00:2,00	20,47	69,2	3,34
Ejemplo 4.11	33,3:44,3:22,3	1,00:1,33	10,89	36,8	1,78
Ejemplo 4.12	33,3:22,3:44,3	1,00:0,67	7,78	25,5	1,23

- 40 Tal como puede observarse en la tabla 4, todas las formulaciones de la invención muestran una absorción significativamente mejor del fenofibrato en la corriente sanguínea de la rata que el fenofibrato micronizado comercial. Además, las formulaciones de los ejemplos 4.1 y 4.2 con una carga del 25% de fenofibrato mostraron una mejor absorción ( $C_{\text{max}} = 20,09, 20,47$ ) que las formulaciones de los ejemplos 4.11; 4.12 con una carga del 33,3% de fenofibrato y poloxámero 407:NaCMC = 1:2, ejemplos 4.1 y 4.12 o 2:1, ejemplos 4.2 y 4.11), y la proporción preferible es de 2: 1, con el exceso de poloxámero 407.

Estos resultados indican que la mayor biodisponibilidad se correlaciona con la disminución más significativa de ambas características térmicas, la entalpía y la temperatura, tal como se muestra en la tabla 3 para la formulación 4.2.

Ejemplo 13: Estabilidad de los polvos secados por pulverización

5 Se conservaron muestras de la formulación secada por pulverización de 4.2 y 4.3 durante doce meses (25 °C y 60% de HR) y se sometieron a un ensayo de fenofibrato, contenido en agua, así como a mediciones del tamaño de partícula y propiedades térmicas, como se describe en los métodos. Las propiedades de las formulaciones después de la conservación se compararon con las propiedades iniciales del material. Los resultados se resumen en la tabla 5.

10 Tabla 5: Propiedades de los polvos secados por pulverización iniciales y las muestras después de la conservación

Composiciones	Ensayo (mg/g)	Agua (%)	T <sub>m</sub> (°C)	ΔH <sub>m</sub> (J/g <sub>FFB</sub> )	Pico principal, nm (% en vol)
Ejemplo 4.2 <sub>inicial</sub>	235,7	4,14	63,6	6,5	669 (99)
Ejemplo 4.2 <sub>conservado</sub>	239,4	4,08	63,1	7,6	812 (100)
Ejemplo 4.3 <sub>inicial</sub>	240,2	2,86	63,7	16,5	916 (100)
Ejemplo 4.3 <sub>conservado</sub>	239,1	3,17	62,9	14,6	847 (90)

15 El análisis de los resultados obtenidos revela que la recuperación del fenofibrato después de la conservación está dentro del 90%- 110% del valor de ensayo para la muestra inicial; el agua, el punto de fusión del fenofibrato y la entalpía y los datos de la distribución del tamaño de partícula de las formulaciones después de la conservación se diferencian de los parámetros iniciales en no más del 20%. Así, las características de los polvos secados por pulverización demuestran que las composiciones descritas en los ejemplos 4.2 y 4.3 son estables tras una conservación a 25 ± 2 °C y 60% de HR durante al menos doce meses.

Ejemplo 14: Comprimidos de liberación inmediata

20 Los materiales en polvo de las composiciones de polímeros-fenofibrato se mezclaron con ingredientes inactivos que actúan como cargas de comprimidos, diluyentes, disgregantes, agentes de imbibición por capilaridad o lubricantes. Las mezclas se prensan en comprimidos con una potencia de 145 mg. Las composiciones de los comprimidos (A-F) y los resultados de los ensayos de disolución se indican en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6. Composiciones de los comprimidos de fenofibrato

Ingrediente	A (mg)	B (mg)	C (mg)	D (mg)	E (mg)	F (mg)
Polvo del ejemplo 4.3	592	592	592	592	592	592
Lactosa	200			206	112	60
Dextratos		200	160			
Almidón glicolato de sodio			40			
Silicato de calcio					80	54
Laurilsulfato de sodio					16	33
Docusato de sodio						21
Benzoato de sodio						5
Estearato de magnesio	8	8	8	2		2
Peso total del comprimido (mg)	800	800	800	800	800	767

Tabla 7. Perfiles de disolución de los comprimidos A-E en % de fenofibrato disuelto

Minutos	A	B	C	D	E	F
20	41,7	45,3	28,7	29,0	28,3	24,1
30	58,8	64,3	43,1	46,0	43,6	39,3
40	73,2	78,3	56,3	58,2	56,3	50,7
60	93,7	95,9	77,3	78,1	76,8	69,5

5 Para predecir el comportamiento de los comprimidos *in vivo*, se realizaron ensayos de disgregación en fluidos gastrointestinales (GIF). El comprimido B se colocó en un fluido gástrico simulado ("simulated gastric fluid", SGF, pH = 1,2) durante 1 h y después de esto en fluido intestinal simulado ("simulated intestinal fluid", SIF, pH = 6,8) durante dos horas más. El comprimido se mantuvo intacto después de la exposición al SGF, mientras que en el SIF, el comprimido se disgregó completamente a las 2 h. La dispersión coloidal obtenida después de la disgregación mostró el mismo tamaño de partícula que la dispersión formada por el polvo inicial de la formulación 4.3.

Ejemplo 15: Estudio farmacocinético de las formulaciones de fenofibrato en forma de polvo en seres humanos

10 Se realizó un ensayo de biodisponibilidad de las formulaciones 4.1 y 4.2 y Tricor® 145 mg en seres humanos como sigue. Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativo cruzado de tres vías aleatorizado con una única dosis de 145 mg en 12 voluntarios sanos usando las formulaciones de los ejemplos 4.1 y 4.2 y Tricor® 145 mg. El estudio se realizó en ayunas. Las formulaciones 4.1 y 4.2 se administraron como suspensiones orales (50 ml) y Tricor® 145 mg como un comprimido. Se mantuvo un periodo de depuración de 10 días antes de dosificar el siguiente producto.

15 Se recolectaron muestras de sangre en cada periodo a las 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 23, 47, 71 y 95 horas para caracterizar la absorción y la eliminación del fármaco. Estas muestras se analizaron para el contenido en ácido fenofibrato mediante un método validado de HPLC-UV.

Se muestran los parámetros farmacocinéticos de los comprimidos de las composiciones 4.1 y 4.2 de la invención y las absorciones del producto de referencia Tricor®145 en la siguiente tabla 8.

20 Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos del fenofibrato en seres humanos

Formulación	AUC <sub>inf</sub> (µg · h/ml)	AUC <sub>0-95 h</sub> (µg · h/ml)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	C <sub>max</sub> ensayo/C <sub>max</sub> ref	AUC <sub>inf</sub> ensayo/AUC <sub>inf</sub> ref
Tricor145™	127,0 DE = 42,6	121,6 DE = 38,7	2,2 DE = 0,83	8,25 DE = 1,63		
Ejemplo 4.1	121,7 DE = 42,1	116,2 DE = 39,5	2,2 DE = 0,80	6,28 DE = 1,24	0,76	0,96
Ejemplo 4.2	121,0 DE = 41,0	116,2 DE = 37,4	3,0 DE = 0,82	7,16 DE = 1,16	0,87	0,95

25 Los parámetros farmacocinéticos mostrados en la tabla 8 demuestran en primer lugar que no existe diferencia en la cantidad de fármaco absorbida cuando se administran las suspensiones de la invención 4.1 o 4.2 frente al comprimido Tricor® 145 mg comercial (véanse los resultados de AUC). En segundo lugar, los datos demuestran que la tasa de absorción del fenofibrato es mayor para la formulación 4.2 (87% del resultado de C<sub>max</sub> de referencia) que para la formulación 4.1 (76% del resultado de C<sub>max</sub> de referencia).

30 Tal como puede concluirse a partir de este estudio preliminar, el alto grado de interacciones de polímero-fármaco, que se expresan en las propiedades térmicas y la capacidad para formar la nanodispersión, es un factor clave que tiene un impacto en la tasa de absorción del fenofibrato. El resultado más alto de C<sub>max</sub> de la formulación 4.2 en seres humanos puede predecirse a partir de sus propiedades fisicoquímicas que permiten una mayor absorción hacia la corriente sanguínea de la rata.

Ejemplo 16: Combinación de fenofibrato y aspirina en una cápsula

Método A: Se mezclaron 590 mg de la composición descrita en el ejemplo 4.3 que comprende 145 mg de fenofibrato, con 75 mg de aspirina y se introdujeron en una cápsula.

5 Método B: Se granularon en seco 590 mg de la composición descrita en el ejemplo 4.3 que comprende 145 mg de fenofibrato usando un compactador de rodillos. Se mezclaron 75 mg de aspirina con 100 mg de lactosa y después se granularon en seco usando un compactador de rodillos. Los gránulos que contenían fenofibrato y los gránulos que contenían aspirina se mezclaron y se introdujeron en una cápsula.

Ejemplo 17: Combinación de fenofibrato y aspirina en un comprimido

10 Método A: Se mezclaron 590 mg de la composición descrita en el ejemplo 4.3 que comprende 145 mg de fenofibrato, con 75 mg de aspirina, 100 mg de lactosa y 8 mg de estearato de magnesio, y se prensaron en un comprimido.

Método B: Se granularon en seco 590 mg de la composición descrita en el ejemplo 4.3 que comprende 145 mg de fenofibrato usando un compactador de rodillos. Se mezclaron 75 mg de aspirina con 100 mg de lactosa y 8 mg de estearato de magnesio, y la mezcla se granuló en seco usando un compactador de rodillos. Los gránulos que contenían fenofibrato y los gránulos que contenían aspirina se mezclaron y se prensaron en un comprimido.

15 Método C: Los gránulos que contenían fenofibrato (145 mg) obtenidos según el método B se introducen en el molde para comprimidos como primera capa, y después los gránulos que contenían aspirina (75 mg) obtenidos según el método B se introducen en el molde para comprimidos como segunda capa. Las dos capas para comprimidos se prensan usando herramientas convencionales apropiadas y una prensa para comprimidos de bicapa adecuada para formar un comprimido de bicapa.

20 Ejemplo 18: Atorvastatina secada por pulverización

25 Se disolvieron 0,3 g de atorvastatina con agitación a 300 rpm en una mezcla de 21,6 g de n-propanol y 17 g de agua a 40 °C. La disolución homogénea transparente resultante se colocó en un baño a 55 °C y se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 108 °C y una temperatura de salida de 71 °C, obteniendo así un polvo. Este polvo se suspendió en agua desionizada según se describe en la sección de métodos, punto (vii), y formó suspensiones toscas con grandes partículas visibles. Este tipo de suspensión no es adecuada para la medición de la dispersión de luz dinámica.

No se observó un pico de fusión de atorvastatina en el termograma de DSC después de la preparación, lo cual confirma la forma amorfa del fármaco. Sin embargo, después de una conservación de seis meses, apareció un pico ancho en el intervalo de 116-183 °C. Este pico puede atribuirse al comienzo del proceso de cristalización.

30 Ejemplo 19: Formulación de atorvastatina que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Disolución de fármaco: La atorvastatina (0,5 g) se disolvió en 48 g de 1-metil-2-pirrolidona a condiciones ambientales mediante agitación a 300 rpm.

Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (1,0 g) y Lutrol 127F (0,5 g) mediante agitación a 300 rpm en agua (50 g) a 38 °C.

35 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 10 ml/min con agitación a 300 rpm a 38 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 110 °C y una temperatura de salida de 69 °C, produciendo un polvo, que se disolvió con facilidad en un medio acuoso. No se observó un pico de fusión de atorvastatina en el termograma de DSC. El termograma de la formulación conservada durante seis meses mostró el mismo resultado. Un ensayo de disolución demostró que 85% de la atorvastatina se libera hacia la disolución salina tamponada con fosfato ("phosphate-buffered saline", PBS), pH = 6,9, durante 14 min.

Ejemplo 20: Formulación de atorvastatina que contiene poloxámero 407 y alginato de sodio

Disolución A: Se disolvieron 0,120 g de atorvastatina en una mezcla de 16 g de 1-propanol y 5 ml de agua a 65 °C con agitación a 300 rpm, seguido de la adición de 0,05 g Lutrol con agitación.

45 Disolución B: Se mezclaron 0,300 g de alginato de sodio (Protanal SF) con 3,2 g de 1-propanol a condiciones ambientales con agitación a 300 rpm. Después se añadieron 35 g de agua con agitación, y la mezcla se calentó hasta 65 °C hasta la disolución completa del polímero.

50 La disolución A se añadió a la disolución B a una velocidad de alimentación de 10 ml/min con agitación a 500 rpm y a una temperatura de 65 °C. A la disolución viscosa transparente obtenida (122 csp) se le añadieron 20 ml de n-propanol y 28 ml de agua. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 115 °C y una temperatura de salida de 70 °C, produciendo un polvo de complejo de polímeros-atorvastatina que comprende atorvastatina amorfa y que se disuelve con facilidad en un medio acuoso. No se observó un pico de fusión de atorvastatina en el termograma de

DSC. El termograma de la formulación conservada durante seis meses mostró el mismo resultado. Un ensayo de disolución demostró que 91% de la atorvastatina se libera hacia PBS, pH = 6,9, durante 30 min.

Ejemplo 21: Formulaciones de fenofibrato/atorvastatina que contienen poloxámero 407 y NaCMC

*Procedimiento general para la preparación de las formulaciones 21.1-21.3*

5 Disolución de fármaco: Se disolvieron cantidades apropiadas de fenofibrato y atorvastatina calcio (véase la tabla 9) en 48 g de 1-metil-2-pirrolidona a condiciones ambientales.

Disolución de polímeros: Se disolvieron cantidades apropiadas de NaCMC y de poloxámero 407 (véase la tabla 9) mediante agitación a 300 rpm en 50 g de agua a 45 °C.

10 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros caliente (68 °C) a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm. Las disoluciones transparentes calientes resultantes (68 °C) se secaron por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 110 °C y una temperatura de salida de 70 °C, produciendo los polvos que, tras el contacto con el agua se convirtieron en una dispersión coloidal.

*Procedimiento general para la preparación de las formulaciones 21.4 y 21.5*

15 Disolución de fármaco: Se disolvieron cantidades apropiadas de atorvastatina calcio en una mezcla de 22,5 g de n-propanol-agua (44:56/en v:v) a 50-60 °C con agitación a 300 rpm, seguido de la adición de cantidades apropiadas de fenofibrato a la mezcla.

20 Disolución de polímeros: Se disolvieron cantidades apropiadas de NaCMC en 25 g de agua a 50-60 °C con agitación a 300 rpm, seguido de la adición de cantidades apropiadas de poloxámero 407. En la siguiente etapa se añadieron 20 g de n-propanol a la disolución en agua de los polímeros, y la mezcla se calentó hasta 70 °C.

25 La disolución de fármaco caliente (60 °C) se añadió a la disolución de polímeros caliente (70 °C) a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm. Las disoluciones transparentes calientes resultantes (70 °C) se secaron por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 110 °C y una temperatura de salida de 66 °C, produciendo los polvos que, tras el contacto con el agua se convirtieron en una dispersión coloidal.

La tabla 9 presenta las composiciones de cinco formulaciones diferentes de fenofibrato y atorvastatina en NaCMC y poloxámero 407, y la tabla 10 presenta el tamaño de partícula de las dispersiones en agua obtenida a partir de las cinco formulaciones.

Tabla 9. Composición de las formulaciones de fenofibrato/atorvastatina que contienen poloxámero 407 y NaCMC

Formulación	Fenofibrato (g)	Atorvastatina (g)	NaCMC (g)	Lutrol (g)
Ejemplo 21.1	0,435	0,119	1,110	0,555
Ejemplo 21.2	0,435	0,060	0,990	0,495
Ejemplo 21.3	0,435	0,030	0,930	0,465
Ejemplo 21.4	0,435	0,030	0,465	0,930
Ejemplo 21.5	0,435	0,119	0,555	1,110

30

Tabla 10 Características de las formulaciones de fenofibrato/atorvastatina

Formulación	N.º de mediciones	z-vol de la fracción principal, nm	PDI	% en vol de la fracción principal
Ejemplo 21.1	10	1157	0,660	100
Ejemplo 21.2	12	919	0,624	100
Ejemplo 21.3	5	1694	0,324	70
Ejemplo 21.4	5	645	0,308	100
Ejemplo 21.5	5	1856	0,216	100

Los resultados demuestran que todas las formulaciones en polvo 21.1-21.5 pueden producir dispersiones coloidales en el intervalo de 600-2000 nm tras ponerse en contacto con el agua, pero solo las composiciones 21.2 y 21.4 proporcionan partículas con nanotamaño.

Ejemplo 22: Propiedades térmicas de las formulaciones de fenofibrato/atorvastatina

- 5 Para determinar las propiedades térmicas de las composiciones de la invención que comprenden fenofibrato y atorvastatina, se determinó la temperatura y la entalpía de fusión de polvos secados por pulverización mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) según se describe en la sección de métodos. Estas características se compararon con termogramas del fenofibrato bruto comercial de partida, así como con productos de fármaco de fenofibrato comerciales. Los resultados se muestran en la tabla 11. Los termogramas de la formulación de fármaco combinado no mostraron un pico de atorvastatina. La entalpía de fusión del fenofibrato se indica en julios por gramo (J/g) de fenofibrato.

Tabla 11 DSC de formulaciones de fenofibrato/atorvastatina

Muestra	T <sub>fusión</sub> (°C)	ΔH <sub>fusión</sub> (J/g)
Material de partida de fenofibrato	81,9	74,3
Fenofibrato microcristalino	82,8	71,3
Fenofibrato en nanopartículas (comprimido triturado Tricor 145™)	77,2	54,6
Ejemplo 1 (fenofibrato secado por pulverización)	81,2	71,8
Ejemplo 21.1	61,9	16,0
Ejemplo 21.2	69,9	29,7
Ejemplo 21.3	64,9	19,4
Ejemplo 21.4	70,9	4,30
Ejemplo 21.5	60,1	2,85

- 15 Tal como puede observarse en la tabla 11, el polvo de fenofibrato cristalino bruto de partida muestra un pico endotérmico alrededor de 82 °C con una energía de fusión de 74,3 J/g. El fenofibrato microcristalino comercial muestra solo un cambio pequeño en la entalpía de fusión del fenofibrato (71,3 J/g). Las nanopartículas de fenofibrato producidas mediante trituración (Tricor® 145) muestran una reducción de la energía de fusión de tan solo 19,7 J/g. Después de aplicar el proceso de secado por pulverización solo (ejemplo 1), las características del fenofibrato permanecen casi sin cambios. Por contraste, la introducción de fenofibrato en el complejo de polímero o polímeros-fenofibrato/atorvastatina según la invención y su interacción con los restos hidrófobos del polímero anfílico provoca una disminución significativa del pico de fusión del fenofibrato. Las composiciones descritas en los ejemplos 21,1-21,5 muestran una reducción en 2-19 veces de la entalpía, comparado con el fenofibrato inicial. El perfil termotrópico de sólidos en estos ejemplos también apunta a interacciones fuertes del fenofibrato con los polímeros. La temperatura de fusión se desplazó, disminuyendo desde 82-83 °C a 60-71 °C.
- 20 Así, puede concluirse que, para las composiciones que comprenden una combinación de dos fármacos lipófilos, cada compuesto lipófilo muestra las mismas propiedades térmicas que en una composición que comprenda los fármacos individuales (ejemplos 11 y 19).

Ejemplo 23: Formulación de itraconazol que contiene poloxámero 407 y quitosano

- 30 Disolución A: El itraconazol (0,2 g) se disolvió en 15,2 g de 1-propanol a 65 °C con agitación a 300 rpm. Después se añadieron 5 g de agua y 0,25 de Lutrol 127F con agitación.

Disolución B: Se mezcló quitosano.HCl (0,350 g) con 2,4 g de 1-propanol, se añadieron 15 g de agua con agitación, y la mezcla se calentó hasta 60 °C hasta la disolución completa del polímero.

- 35 La disolución A se añadió a la disolución B a una velocidad de alimentación de 10 ml/min con agitación a 500 rpm y a una temperatura de 60 °C. La disolución resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 115 °C y una temperatura de salida de 70 °C, produciendo un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 655 nm.

El polvo cristalino de itraconazol bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 169,7 °C con una energía de fusión

de 84,4 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del itraconazol se observó a 159,0 °C y la entalpía de fusión fue de 42,5 J/g. En el termograma de la formulación conservada durante seis meses, la temperatura de fusión del itraconazol se observó a 158,4 °C y la entalpía de fusión fue de 42,5 J/g.

Ejemplo 24: Formulación de itraconazol que contiene poloxámero 407 y NaCMC

- 5 Disolución de fármaco: El itraconazol (0,5 g) se disolvió en 39 g de acetonitrilo y 3 g de ácido acético a 60 °C con agitación a 300 rpm.

Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (0,5 g) y Lutrol 127F (1,0 g) con agitación a 300 rpm en agua (45 g) a 55 °C.

- 10 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 10 ml/min con agitación a 300 rpm a 65 °C. La disolución resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 125 °C y una temperatura de salida de 79 °C, produciendo así un polvo fluido que comprende partículas de 2-10 µm que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 1108 nm.

- 15 El polvo cristalino de itraconazol bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 169,7 °C con una energía de fusión de 84,4 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del itraconazol se observó a 155,6 °C y la entalpía de fusión fue de 21,9 J/g. En el termograma de la formulación conservada durante seis meses, la temperatura de fusión del itraconazol se observó a 154,4 °C y la entalpía de fusión fue de 24,6 J/g.

Ejemplo 25: Formulación de itraconazol que contiene PVP y zeína de maíz

- 20 Disolución A: Se disolvieron itraconazol (0,20 g) y 0,2 g de zeína de maíz en una mezcla de 18 g de 1-propanol y 2,5 g de agua a 60 °C con agitación a 300 rpm.

Disolución B: Se disolvieron 0,1 g de PVP (Kollidon® 30, BASF) en 20 g de agua desionizada con agitación a 300 rpm, y la mezcla se calentó hasta 60 °C hasta la disolución completa del polímero.

- 25 La disolución A se añadió a la disolución B a una velocidad de alimentación de 10 ml/min con agitación a 500 rpm y a una temperatura de 60 °C. La disolución opalescente templada obtenida (52 °C) se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada de 80 °C y una temperatura de salida de 53 °C, produciendo así un polvo blancuzco que comprende partículas de 2-10 µm que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 919 nm.

No se observó un pico de fusión de itraconazol en el termograma de DSC. El termograma de la formulación conservada durante seis meses mostró el mismo resultado.

- 30 Ejemplo 26: Perfil de disolución del itraconazol

Se disolvieron porciones de los polvos secados por pulverización obtenidos en los ejemplos 23-25, así como polvos control que contienen 100 mg de itraconazol en 900 ml de una disolución 0,05 M de laurilsulfato de sodio, a 37 °C, con una velocidad de rotación de 100 rpm y unos momentos de toma de muestras de 10, 30, 60 y 90 min.

- 35 Los perfiles de disolución del itraconazol se indican en la tabla 12. Tal como puede observarse, las composiciones de itraconazol de los ejemplos 24 y 25 mostraron una disolución significativamente más rápida, comparado con el material de itraconazol bruto. La disolución de esta composición es similar al itraconazol de los gránulos de Sporanox™.

Tabla 12. Perfil de disolución en porcentaje del itraconazol disuelto

Muestra	10 min	30 min	60 min	90 min
Polvo bruto de itraconazol	7,8	23,2	35,9	44,5
Sporanox™	64,0	100,0	100,0	100,0
Ejemplo 23	10,0	37,3	58,6	63,7
Ejemplo 24	57,6	73,4	75,7	80,5
Ejemplo 25	70,8	75,4	77,2	80,9

- 40 Ejemplo 27: Formulación de tacrolimus que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Disolución de fármaco: El tacrolimus (0,09 g) se disolvió en 8 gl de n-propanol a condiciones ambientales mediante agitación a 300 rpm.

Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (0,09 g) y Lutrol 127F (0,18 g) mediante agitación a 300 rpm en agua (10 g) a 40 °C.

- 5 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm a 45 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó usando un evaporador rotatorio Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 910 nm.

- 10 El polvo cristalino de tacrolimus bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 135,3 °C con una energía de fusión de 60,1 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del tacrolimus se observó a 118,5 °C y la entalpía de fusión fue de 52,2 J/g.

Ejemplo 28: Formulación de nifedipina que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Disolución de fármaco: La nifedipina (0,50 g) se disolvió en 40 g de n-propanol a condiciones ambientales mediante agitación a 300 rpm.

- 15 Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (0,50 g) y Lutrol 127F (1,00 g) mediante agitación a 300 rpm en 50 g de agua a 45 °C.

- 20 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm a 55 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un secador por pulverización Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 1190 nm.

El polvo cristalino de nifedipina bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 172,4 °C con una energía de fusión de 113,4 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión de la nifedipina se observó a 140,9 °C y la entalpía de fusión fue de 8,4 J/g.

Ejemplo 29: Formulación de claritromicina que contiene poloxámero 407 y NaCMC

- 25 Disolución de fármaco: La claritromicina (0,50 g) se disolvió en 40 g de n-propanol a 35 °C mediante agitación a 300 rpm.

Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (0,50 g) y Lutrol 127F (1,00 g) con agitación a 300 rpm en agua (50 g) a 45 °C.

- 30 La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm a 57 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó usando un secador por pulverización Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 836 nm.

- 35 El polvo cristalino de claritromicina bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 227,6°C con una energía de fusión de 70,2 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión de la claritromicina se observó a 207,9 °C y la entalpía de fusión fue de 40,1 J/g.

Ejemplo 30: Formulación de albendazol que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Disolución de fármaco: El albendazol (0,50 g) se disolvió en 44,5 g de tetrahidrofurano a 35 °C mediante agitación a 300 rpm.

- 40 Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (0,50 g) y Lutrol 127F (1,00 g) mediante agitación a 300 rpm en agua (50 g) a 45 °C.

La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm a 38 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó usando un secador por pulverización Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 555 nm.

- 45 El polvo cristalino de albendazol bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 215 °C con una energía de fusión de 209,7 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del albendazol se observó a 161,1 °C y la entalpía de fusión fue de 31,2 J/g.

- 50 La formulación de este ejemplo mostró una tasa de disolución significativamente mayor en laurilsulfato de sodio 0,05 M que el albendazol bruto: 73,2% del albendazol formulado se disolvió después de 15 min, mientras que solo 16,6% del material bruto se liberó en el mismo momento del tiempo.

Ejemplo 31: Estudio farmacocinético de una suspensión oral de albendazol formulada en cerdos

Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativo paralelo de cuatro vías aleatorizado con una única administración de dos niveles de dosis (5 mg/kg y 10 mg/kg) usando la formulación del ejemplo 30 y el fármaco veterinario comercial Albazen que contiene el mismo compuesto activo en grupos de 5 cerdos (20 kg). El estudio se realizó en ayunas. Todas las formulaciones se administraron como suspensiones orales (2 y 4 ml). Se recolectaron muestras de sangre en cada periodo a las 0, 3, 9 y 24 horas para caracterizar la absorción y la eliminación del fármaco. Estas muestras se analizaron para el contenido en sulfóxido de albendazol mediante un método validado de HPLC-UV. Los parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{max \text{ ensayo}}/C_{max \text{ ref}}$  y  $AUC_{0-24 \text{ ensayo}}/AUC_{0-24 \text{ ref}}$ ) se determinaron para cada formulación. Los resultados se muestran en la tabla 13 y la figura 4.

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos del albendazol-SO en cerdos

Formulación	$C_{max}$ µg/ml	$AUC_{0-24}$ µg · h/ml	$C_{max \text{ ensayo}}/C_{max \text{ ref}}$	$AUC_{0-24 \text{ ensayo}}/AUC_{0-24 \text{ ref}}$
Albazen (5 mg/kg)	0,98	12,54		
Ejemplo 30 (5 mg/kg)	1,91	24,66	1,95	1,97
Albazen (10 mg/kg)	0,92	13,13		
Ejemplo 30 (10 mg/kg)	3,08	36,45	3,35	2,77

Ejemplo 32. Formulación de fenbendazol que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Disolución de fármaco: El fenbendazol (0,25 g) se disolvió en 22,5 g de sulfóxido de dimetilo a condiciones ambientales mediante agitación a 300 rpm.

Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (0,25 g) y Lutrol 127F (0,50 g) mediante agitación a 300 rpm en agua (25 g) a 40 °C.

La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm a 80 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó usando un secador por pulverización Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula de 892 nm.

El polvo cristalino de fenbendazol bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 239 °C con una energía de fusión de 166,3 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del fenbendazol se observó a 203,7 °C y la entalpía de fusión fue de 8,9 J/g.

Ejemplo 33: Formulación de hesperetina que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Se disolvió una mezcla de NaCMC (1,5 g) y Lutrol 127F (3 g) mediante agitación a 300 rpm en agua (64 g) a condiciones ambientales, seguido de la adición de etanol (44 g). Se añadió hesperetina (1,5 g) a la disolución de polímeros, y esta mezcla se calentó hasta 64 °C hasta la disolución completa de la hesperetina. La disolución homogénea transparente resultante se secó usando un secador por pulverización Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula en el intervalo de la nanoescala.

El polvo cristalino de hesperetina bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 231 °C con una energía de fusión de 166,2 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, no se observó ningún pico que podría corresponderse con la hesperetina.

Ejemplo 34: Formulación de resveratrol que contiene poloxámero 407 y NaCMC

Disolución de fármaco: El resveratrol (1,5 g) se disolvió en 32 g de etanol a condiciones ambientales mediante agitación a 300 rpm.

Disolución de polímeros: Se disolvieron NaCMC (1,5 g) y Lutrol 127F (3,0 g) mediante agitación a 300 rpm en agua (64 g) a condiciones ambientales.

La disolución de fármaco se añadió a la disolución de polímeros a una velocidad de alimentación de 2 ml/min con agitación a 300 rpm a 60 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó usando un secador por pulverización Buchi, produciendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula en el intervalo de la nanoescala.

El polvo cristalino de resveratrol bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 267,4 °C con una energía de fusión

de 253,6 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del resveratrol se observó a 201,2 °C y la entalpía de fusión fue de 12,4 J/g.

Ejemplo 35: Formulación de resveratrol que contiene poloxámero 407 y alginato de sodio

5 Disolución A: El resveratrol (1,5 g) se disolvió en 23,4 g de etanol a condiciones ambientales mediante agitación a 300 rpm. Después se añadieron 5 g de agua y 3 g de poloxámero 407 con agitación, y todos los sólidos se disolvieron.

Disolución B: Se mezcló el alginato de sodio (1,5 g) con 8,8 g de etanol a condiciones ambientales con agitación a 300 rpm. Después se añadieron 59 g de agua con agitación, y la mezcla se calentó hasta 68 °C hasta la disolución completa del polímero.

10 La disolución A se añadió a la disolución B a una velocidad de alimentación de 2 ml/min bajo condiciones de agitación (300 rpm) y a una temperatura de 60 °C. La disolución homogénea transparente resultante se secó por pulverización usando un minisecador por pulverización Buchi con una temperatura de entrada del aire de 90 °C y una temperatura de salida de 64 °C, obteniendo así un polvo que, tras el contacto con el agua se convirtió en una dispersión coloidal con un tamaño de partícula en el intervalo de la nanoescala.

15 El polvo cristalino de resveratrol bruto muestra un pico endotérmico alrededor de 267,4 °C con una energía de fusión de 253,6 J/g. En el termograma de DSC de este ejemplo, la temperatura de fusión del resveratrol se observó a 202,8 °C y la entalpía de fusión fue de 12,9 J/g.

Ejemplo 36: Disolución del polvo bruto de resveratrol y de formulaciones de resveratrol en la disolución del modelo duodenal en ayunas

20 La disolución del modelo duodenal en ayunas ("Model Fasted Duodenal Solution", MFDS) se preparó como sigue: una mezcla de cloruro de sodio (3,093 g), hidrofosfato de sodio (1,719 g) y taurocolato de sodio (0,8065 g) se disolvió en agua desionizada (300 g) usando un baño ultrasónico. Se disolvió lecitina (0,2925 g) en 2 ml de cloruro de metileno y se añadió a la disolución tamponada de taurocolato de sodio. La emulsión resultante se agitó durante 5 min y después el cloruro de metileno se evaporó al vacío. La disolución micelar transparente obtenida se ajustó al volumen de 500 ml con agua desionizada.

25 Para el procedimiento de ensayo, las formulaciones de resveratrol de ensayo o el polvo de resveratrol bruto (10 mg) se colocaron en un tubo de microcentrífuga de 2 ml y se añadió MFDS (1,8 ml) a cada tubo. Los tubos se agitaron suavemente (aproximadamente 50 rpm) a 37 °C y se tomaron muestras a los 10, 20, 40, 60 y 120 min. Para este fin, los tubos se agitaron en vórtice a la velocidad máxima durante 60 segundos y después se centrifugaron a 13.000 G durante 60 segundos. El sobrenadante sin sólidos (0,4 ml) se mezcló con 0,4 ml de diluyente (al 30% en agua ajustado a pH 2,5 con ácido fosfórico y acetonitrilo al 70%) y esta disolución se insertó en un instrumento de HPLC para la determinación de la concentración de resveratrol.

Los resultados de la disolución del resveratrol bruto y las formulaciones de resveratrol en MFDS se resumen en la tabla 13 y en la figura 5.

35 Tabla 13. Tasa de disolución comparativa del polvo de resveratrol bruto frente a las formulaciones de resveratrol en MFDS

Muestra	Concentración de resveratrol (µg/ml)				
	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min
Polvo bruto de resveratrol	76,65	103,15	119,3	121,05	155,6
Ejemplo 34	510,7	451,9	630,4	641,2	647,4
Ejemplo 35	529,05	529	454,1	589,9	511,7

Este ejemplo confirma claramente que el resveratrol formulado tiene una alta tasa de disolución y solubilidad saturada, comparado con el polvo de resveratrol bruto.

40 Ejemplo 37: Estudio farmacocinético de las formulaciones de resveratrol en forma de polvo en seres humanos

Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativo cruzado de dos vías aleatorizado con una única dosis de 500 mg usando la formulación del ejemplo 35 y polvo de resveratrol bruto en 12 voluntarios sanos. El estudio se realizó en ayunas. La formulación 35 y el polvo de resveratrol bruto se administraron como suspensiones orales (100 ml).

Se mantuvo un periodo de depuración de 7 días antes de dosificar el siguiente producto. Se recolectaron muestras de sangre en cada periodo a 0, 0,5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 23 y 36 horas para caracterizar la absorción y la eliminación del fármaco. Estas muestras se analizaron para el contenido en resveratrol y sus metabolitos mediante un método validado de HPLC-UV.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida que forma una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso, comprendiendo dicha composición al menos un compuesto activo lipófilo colocado en contacto íntimo con una matriz polimérica, estando formada dicha matriz polimérica por (i) un polímero anfifílico y un polímero hidrófilo, (ii) un polímero anfifílico y dos polímeros hidrófilos, o (iii) dos polímeros anfifílicos que tienen un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente, y un polímero hidrófilo, en la que dicho al menos un compuesto activo lipófilo tiene propiedades fisicoquímicas modificadas representadas por una menor entalpía de fusión o por una menor entalpía y una menor temperatura de fusión, comparado con la misma masa del compuesto activo lipófilo cristalino de partida usado como producto de partida para la preparación de la composición, y en la que el compuesto activo lipófilo no es sumatriptano ni simvastatina.
2. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende:
- (i) fenofibrato y dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio o alginato de sodio, comprendiendo dicha composición más preferiblemente aproximadamente 5%-50%, preferiblemente 15%-35% en peso de fenofibrato, aproximadamente 10%-60%, preferiblemente 25%-50% en peso de poloxámero 407, y aproximadamente 10%-60% en peso de carboximetilcelulosa de sodio o alginato de sodio, preferiblemente 25%-50% en peso de carboximetilcelulosa de sodio; o
- (ii) fenofibrato y tres polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los tres polímeros es un polímero anfifílico, y los otros dos polímeros son polímeros hidrófilos, o en la que dos de los tres polímeros son polímeros anfifílicos con un equilibrio hidrófobo-hidrófilo diferente, preferiblemente polivinilpirrolidona y un hidrolizado de proteínas vegetales, y el tercer polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio.
3. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende:
- (i) atorvastatina y dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio o alginato de sodio, comprendiendo dicha composición preferiblemente aproximadamente 5%-50% en peso de atorvastatina, aproximadamente 10%-60% en peso de poloxámero 407, y aproximadamente 10%-60% en peso de carboximetilcelulosa de sodio o alginato de sodio; o
- (ii) itraconazol y dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio o quitosano, y dicha composición comprende preferiblemente aproximadamente 5%-50% en peso de itraconazol, aproximadamente 10%-60% en peso de poloxámero 407, y aproximadamente 10%-60% en peso de carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio o quitosano.
4. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende tacrolimus, nifedipina, claritromicina, o albendazol como único fármaco lipófilo, y dos polímeros que forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio.
5. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende dos compuestos activos lipófilos, preferiblemente fenofibrato y atorvastatina, ambos colocados en contacto íntimo con la matriz polimérica, en la que dicha matriz polimérica no está reticulada y no se produce una interacción covalente entre los dos o más polímeros y entre los polímeros y los fármacos lipófilos, y dicha matriz está formada preferiblemente por dos polímeros, uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro polímero es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio o quitosano.
6. La composición farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente un fármaco adicional que no está colocado en contacto íntimo con la matriz polimérica, en la que dicha composición farmacéutica sólida se formula para la administración oral, preferiblemente en una forma de dosificación seleccionada de cápsulas, comprimidos, esferas, granos, píldoras, granulados, gránulos, polvos, granza, sobres, trociscos, suspensiones orales y aerosoles, más preferiblemente un comprimido.
7. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que comprende resveratrol y dos polímeros forman la matriz polimérica, en la que uno de los polímeros es un polímero anfifílico, preferiblemente poloxámero 407, y el otro es un polímero hidrófilo, preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio o quitosano.
8. La composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que es una composición nutracéutica que comprende al menos un nutracéutico lipófilo entrelazado con una matriz polimérica formada por dos o más polímeros, en la que dicha matriz polimérica no está reticulada y no se producen interacciones covalentes entre los

dos o más polímeros ni entre los polímeros y dicho al menos un nutracéutico lipófilo, que comprende además uno o más nutracéuticos, agentes nutricionales, vehículos, excipientes aceptables o una de sus mezclas.

5 9. La composición farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es estable durante al menos 12 meses cuando se conserva a 25 °C y 60% de HR, y no muestra ningún cambio en las propiedades químicas o fisicoquímicas, en particular la formación de una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con un medio acuoso y una menor entalpía de fusión y una menor temperatura de fusión con respecto a la composición inicial.

10 10. La composición farmacéutica sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se diseña para la liberación del fármaco lipófilo en el intestino grueso o en el intestino delgado, preferiblemente una composición que forma una nanodispersión coloidal tras ponerse en contacto con fluidos biológicos con un pH 6-8 que se corresponde con el pH de los fluidos intestinales.

11. Un método para la preparación de la composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:

15 (i) preparar una disolución transparente y homogénea de los dos o más polímeros y dicho al menos un compuesto activo lipófilo en una mezcla de agua y disolvente orgánico; y

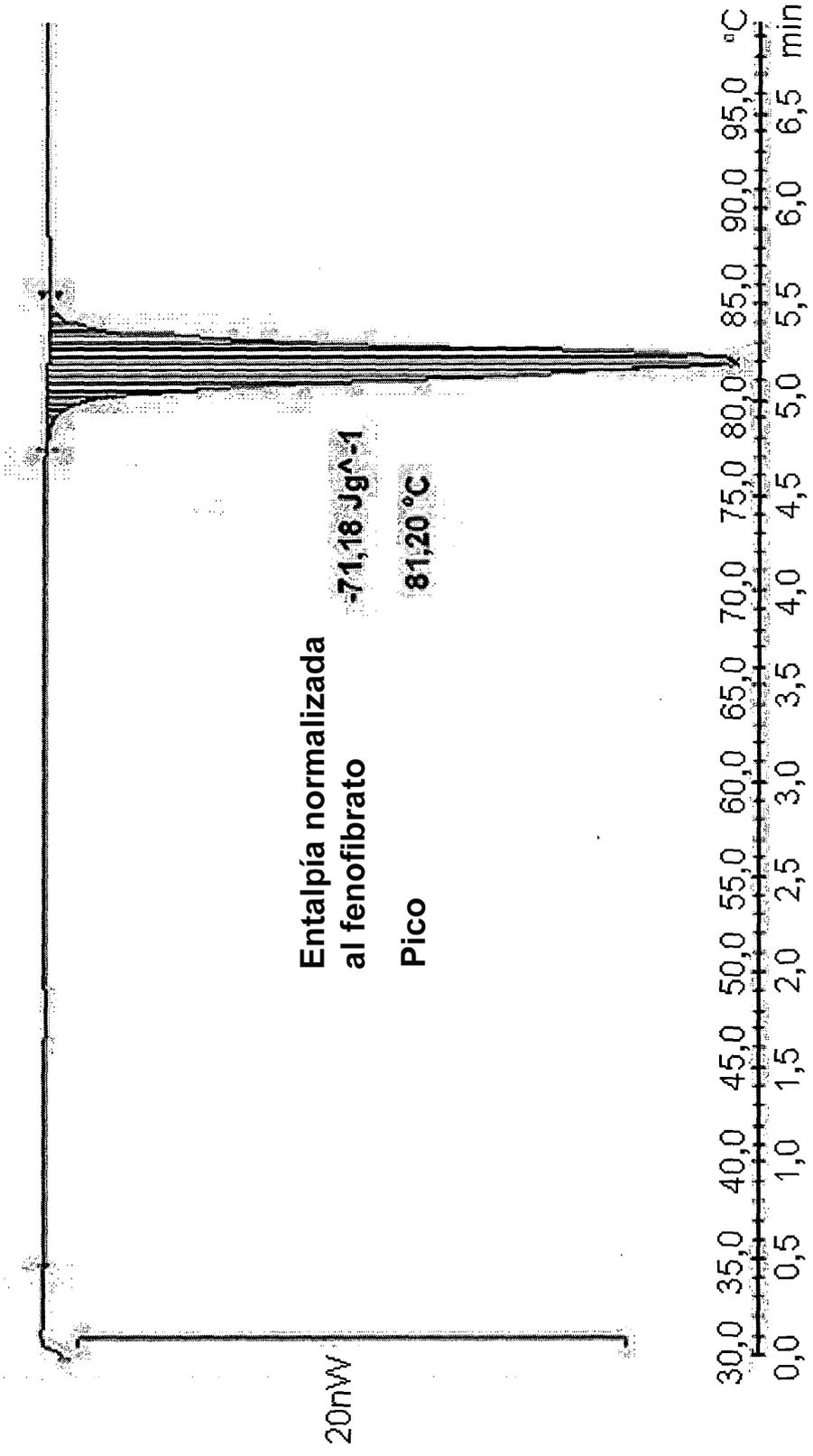
(ii) secar la disolución transparente y homogénea del complejo de polímeros-compuesto activo lipófilo de (i) para formar un polvo seco;

en el que la disolución acuosa contiene al menos 50% en peso de agua, y el secado en la etapa (ii) se realiza mediante secado por pulverización.

20

Fig. 1

Fenofibrato secado por pulverización



**Fig. 2**

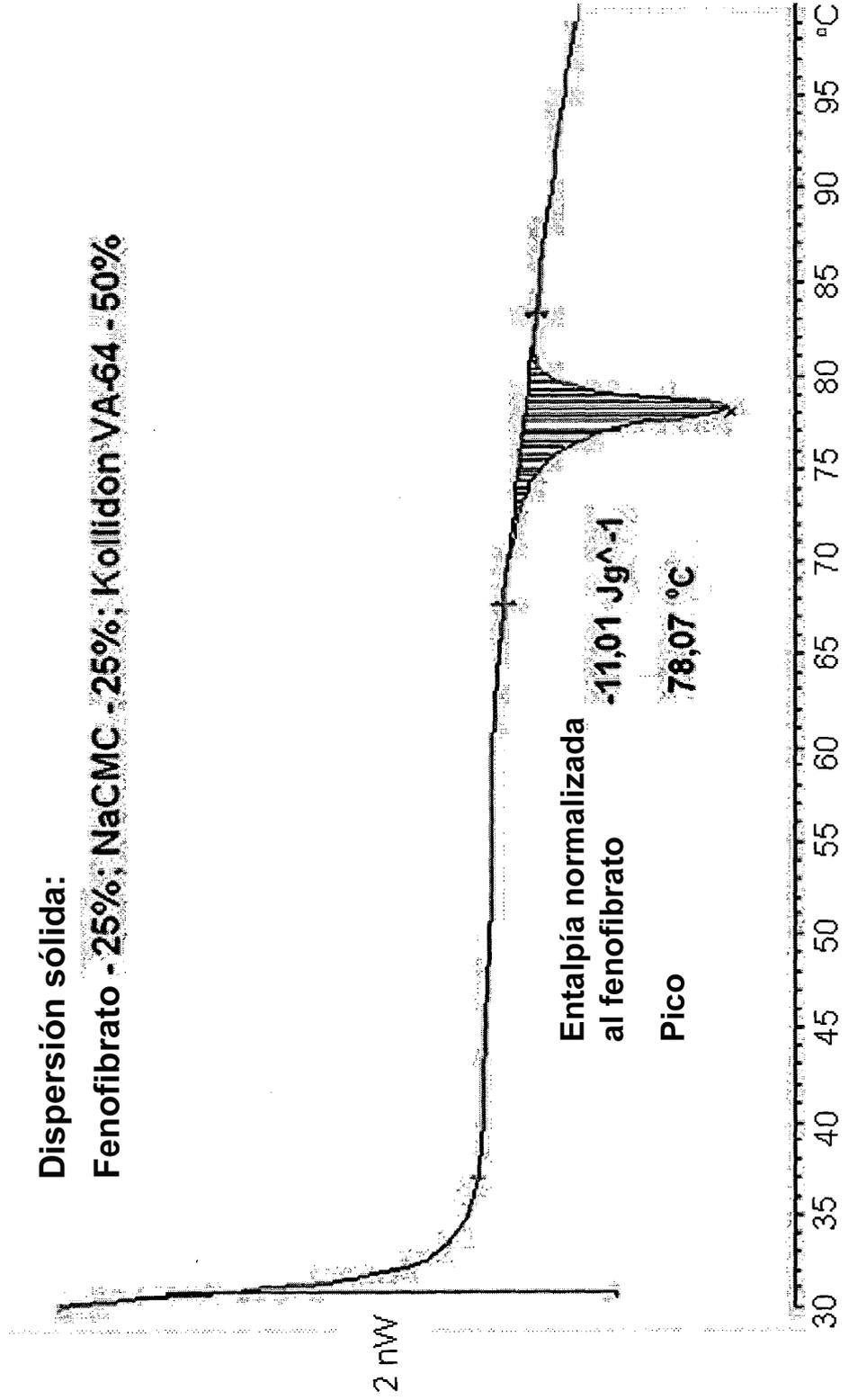
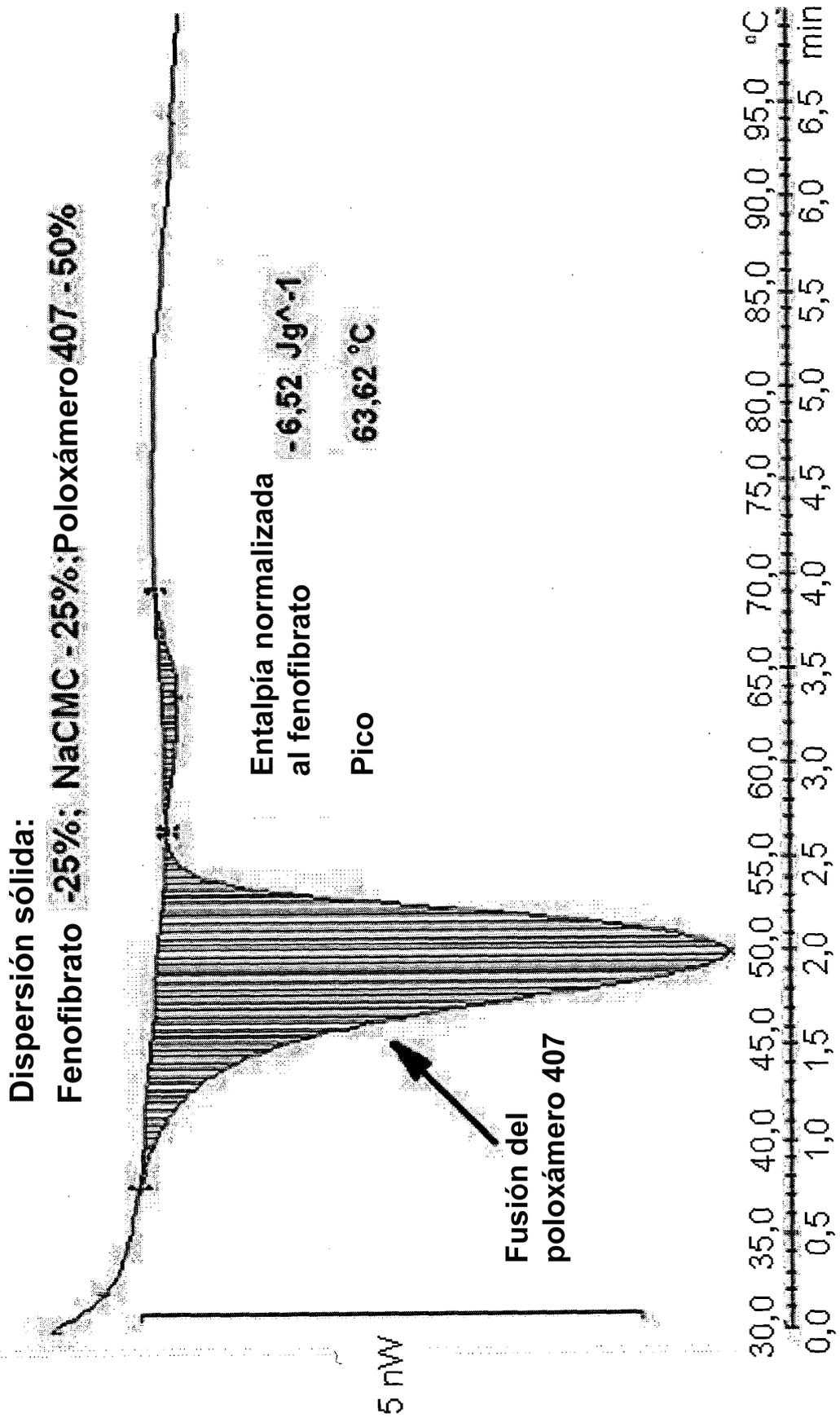


Fig. 3



**Fig. 4**

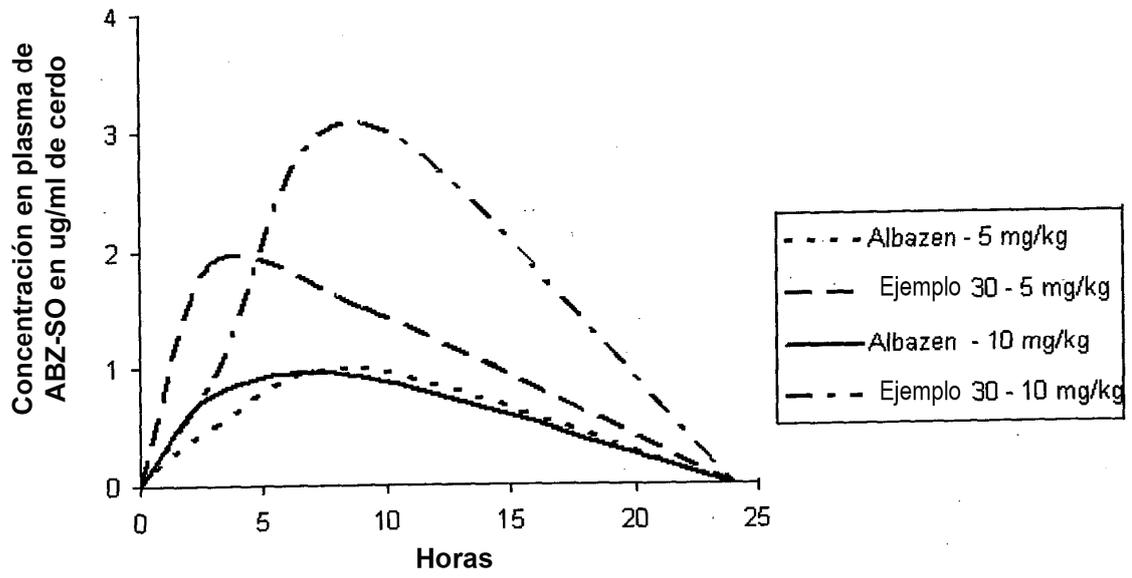


Fig. 5

