

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 759**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2013 PCT/US2013/069128**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074808**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 13852722 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2916824**

54 Título: **Polvo compuesto farmacéutico de núcleo y cubierta y procedimientos de fabricación del mismo**

30 Prioridad:

12.11.2012 US 201261725301 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2020

73 Titular/es:

**NEW JERSEY INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(100.0%)
University Heights 323 Dr. Martin Luther King Jr.
Blvd.
Newark, NJ 07102-1982, US**

72 Inventor/es:

**AZAD, MOHAMMED A.;
BILGILI, ECEVIT A.;
TO, DANIEL;
KNIEKE, CATHARINA y
DAVE, RAJESH**

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 745 759 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

Polvo compuesto farmacéutico de núcleo y cubierta y procedimientos de fabricación del mismo

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a una composición de administración para administración oral de materiales con poca solubilidad en agua. En particular, la invención está dirigida a composiciones en partículas que consisten en partículas compuestas individuales no aglomeradas que usan partículas portadoras finas para administrar fármacos de tamaño nanométrico o materiales activos en formas de dosificación oral, y a procedimientos para producirlos.

15 **2. Descripción de la tecnología relacionada**

Los ingredientes farmacéuticos activos con poca solubilidad en agua tienen baja biodisponibilidad, lo que hace que solo una pequeña porción de los productos farmacéuticos esté disponible para el tejido objetivo después de la administración a un paciente. La poca biodisponibilidad es un problema importante encontrado en el desarrollo de composiciones farmacéuticas. Los productos farmacéuticos poco solubles en agua, es decir, aquellos que tienen una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 10 mg/ml, tienden a eliminarse del tracto gastrointestinal antes de ser absorbidos en la circulación.

25 Se sabe que la velocidad de disolución de un ingrediente farmacéutico en partículas puede aumentar al incrementarse el área superficial, es decir, al disminuir el tamaño de partícula. En consecuencia, se han estudiado procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas finamente divididas y se han realizado esfuerzos para controlar el tamaño y el intervalo de tamaño de las partículas en las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, se han utilizado técnicas de molienda en seco para reducir el tamaño de partícula y, por lo tanto, influir en la absorción del fármaco. La molienda en húmedo también puede ser beneficiosa para reducir aún más el tamaño de partícula, pero la agregación/aglomeración o floculación a menudo restringe el límite inferior del tamaño de partícula a aproximadamente 10 micrómetros (10.000 nm).

30 Otras técnicas para preparar composiciones farmacéuticas incluyen cargar fármacos en liposomas o polímeros, por ejemplo, durante la polimerización en emulsión. Sin embargo, dichas técnicas tienen problemas y limitaciones. Por ejemplo, a menudo se requiere un fármaco soluble en lípidos para preparar liposomas adecuados. Además, a menudo se requieren cantidades inaceptablemente grandes de liposoma o polímero para preparar dosis unitarias de fármaco. Aún más, las técnicas para preparar dichas composiciones farmacéuticas tienden a ser complejas. Una dificultad técnica importante encontrada con la polimerización en emulsión es la eliminación de contaminantes, como el monómero o iniciador sin reaccionar, que pueden ser tóxicos, al final del procedimiento de fabricación.

40 También existe la necesidad de preparar formas de dosificación secas que contengan partículas de nanofármacos. El secado simple por pulverización, la criodesecación o la liofilización pueden dar lugar a productos de baja densidad aparente y bajo flujo. Un enfoque alternativo es formar partículas compuestas de núcleo-cubierta; preferiblemente con partículas portadoras más finas. Sin embargo, las partículas más finas no fluyen bien, y ciertamente no se fluidizan bien. Por lo tanto, se desean procedimientos para mejorar su flujo y fluidificación.

45 Yang et al. divulga varias técnicas de procesamiento en seco para recubrir polvo de almidón de maíz cohesivo con partículas de sílice de diferentes tamaños (Yang, J., Sliva, A., Banerjee, A., Dave, RN y Pfeffer, R., "Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders," Powder Technology, vol. 158 (2005) 21-22). La fluidez del almidón de maíz recubierto puede verse influenciada en algunos casos mediante el uso de un recubrimiento de sílice nanométrico.

50 Chen et al., "Fluidization of Coated Group C Powders," AIChE Journal, vol. 54 (2008) 104-121 divulga un procedimiento de recubrimiento en polvo cohesivo, Geldart del Grupo C en polvo con una cantidad muy pequeña de partículas de tamaño nanométrico. Se dice que el recubrimiento en seco mejora la fluidificación de los polvos.

55 Chen et al., "Fluidized bed film coating of cohesive Geldart group C powders," Powder Technology, vol. 189 (2009) 466-480 divulga un procedimiento de recubrimiento en seco cohesivo de Geldart del grupo C en polvo para reducir la fuerza entre partículas y mejorar el comportamiento de fluidificación de los polvos finos. El recubrimiento de película de polímero a nivel de partícula individual se consigue con estos polvos finos pre-recubiertos en un lecho fluidizado de descarga comercial (MiniGlatt).

60 La Patente de EE.UU. n.º 7.276.249 divulga un procedimiento de recubrimiento por aspersión de nanosuspensiones sobre partículas portadoras grandes. Se dice que las composiciones de fibrato recubiertas tienen perfiles farmacocinéticos mejorados y una variabilidad reducida de alimentación/ayuno. Las partículas de fibrato de la composición tienen un tamaño de partícula promedio efectivo cercano a aproximadamente 2000 nm. Sin embargo, estas partículas portadoras grandes tienen un área superficial relativamente baja por unidad de peso del producto

que no permite una carga de fármaco suficiente, lo que puede requerir una capa de recubrimiento más gruesa, que puede disminuir la velocidad de disolución de los ingredientes activos.

5 La Patente US 2004/058009 A1 divulga una composición de fibrato con perfiles farmacocinéticos mejorados y una variabilidad reducida de alimentación/ayuno. Las partículas de fibrato de la composición tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 2000 nm. Los Ejemplos 5-8 comprenden una mezcla de fenofibrato nanoparticulado, que es un fibrato preferido, e hipromelosa y docusato de sodio, que son estabilizadores de superficie.

10 El documento WO 2008/066899 se dirige a partículas complejas de fármaco que tienen un diámetro promedio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente 50 ciclos a aproximadamente 500 ciclos, comprendiendo cada una de las partículas en asociación (i) un fármaco capaz de formar un complejo de inclusión de ciclodextrina y que tiene una solubilidad acuosa de menos de 1 mg/ml a un pH de aproximadamente 7,4, (ii) un estabilizador de superficie y (iii) un agente complejante que forma un complejo de inclusión de ciclodextrina cuando las partículas se curan durante al menos aproximadamente 3 días. Los Ejemplos 19-20, 23-24 y 28-29 comprenden una mezcla de ganaxolona nanoparticulada, que es un agente terapéutico, hipromelosa, un aglutinante y laurilsulfato de sodio, que es un lubricante o deslizante.

20 El documento WO 2014/062446 divulga un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica en partículas con sabor enmascarado a partir de partículas del núcleo que comprenden un ingrediente farmacéutico activo y al menos un recubrimiento parcial de material de nanopartículas que tiene un tamaño promedio de partículas no mayor de 100 nm, que comprende las etapas de: 1) recubrir las partículas del núcleo en un lecho fluidizado con una primera capa de polímero; y 2) recubrir la primera capa de polímero de las partículas del núcleo con una segunda capa de polímero insoluble en agua en un lecho fluidizado; y en el que la primera capa de polímero es al menos parcialmente soluble en agua.

25 Un problema importante para los procedimientos de la técnica anterior es la aglomeración irreversible de las partículas farmacéuticas recubiertas a menudo causada por procedimientos de secado deficientes, lo que habitualmente da lugar a tamaños de partículas mucho más grandes que 100 μm . La presente invención proporciona un procedimiento para producir polvos compuestos de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que minimiza la aglomeración irreversible y el crecimiento de partículas y logra nanopartículas redispersables adecuadamente que mejoran la disolución de IFA poco solubles en agua.

35 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se dirige a una partícula compuesta que incluye un núcleo, en el que el núcleo es una partícula que tiene un tamaño promedio de partícula en volumen en el intervalo de 20 μm a 200 μm , una capa externa que comprende al menos un material formador de matriz y nanopartículas de un material que se puede ingerir; y una capa de material fluidificante ubicada entre el núcleo y la capa externa, en el que el material fluidificante comprende nanopartículas de un material seleccionado entre sílice, alúmina, titanía, negro de humo, silicato de calcio y aluminio, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de potasio, silicato de sodio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato de sodio y calcio, silicato tricálcico, aerogel de sílice, talco, óxido de hierro, otros óxidos metálicos y sus mezclas, y el material que se puede ingerir comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo.

45 Otro aspecto de la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar la partícula compuesta farmacéutica anterior, que comprende las etapas de: preparar una suspensión de nanopartículas de un material que se puede ingerir y al menos un material formador de matriz; lecho fluido que recubre la suspensión sobre partículas de material portador; y el recubrimiento en seco de las partículas del material portador con un material fluidificante antes de la etapa de recubrimiento del lecho fluido, y en el que el recubrimiento en seco se realiza durante un tiempo suficiente para conseguir una cobertura del área de la superficie del material portador del 35 % al 100 %. Un disolvente usado en la suspensión puede seleccionarse entre alcohol butílico terciario (TBA), tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano, dimetilformamida (DMF), metanol y sus mezclas.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación esquemática de una realización del procedimiento en la presente invención.

La Figura 2 es una representación esquemática de un procedimiento de molienda de medios agitados en húmedo que puede usarse en la presente invención.

60 La Figura 3 es una representación esquemática de un procedimiento de precipitación líquida antidisolvente que puede usarse en la presente invención.

La Figura 4 es una representación esquemática de un procedimiento de emulsión por fusión que puede usarse en la presente invención.

65 La Figura 5 representa un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido que puede usarse en la presente invención.

La Figura 6 es una representación esquemática de una partícula compuesta de la presente invención.

La Figura 7 muestra la distribución del tamaño de partícula de varias partículas portadoras utilizadas en el Ejemplo 1.

Las Figuras 8A-8B son imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de superficies de partículas portadoras después del recubrimiento en seco con el 1 % de nano sílice M5P (Figura 8A) y el 0,17 % de nano sílice M5P (Figura 8B), tal como se realiza de acuerdo con el Ejemplo 7.

La Figura 9 muestra tamaños de partícula medianos en función de la cantidad de estabilizador formador de matriz utilizado para emulsionar fenofibrato de acuerdo con el Ejemplo 10.

La Figura 10 muestra el tamaño promedio de partícula de las nanopartículas de fenofibrato en la nanosuspensión en función de la carga de fármaco utilizada para emulsionar el fenofibrato de acuerdo con el Ejemplo 10.

La Figura 11 muestra una imagen SEM de partículas compuestas de almidón de patata, PS-70 preparadas de acuerdo con el Ejemplo 12.

Las Figuras 12A-12B muestran imágenes SEM de partículas compuestas de lactosa, L-89 preparadas de acuerdo con el Ejemplo 12.

La Figura 13 es un gráfico de la relación entre la relación de aglomeración y la carga de polímero formador de matriz para partículas compuestas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 13.

La Figura 14 muestra la evolución del tamaño promedio de partícula de las nanopartículas de fenofibrato a lo largo del tiempo después de la adición de dodecil sulfato de sodio (SDS) antes del recubrimiento del lecho fluido a una nanosuspensión de las partículas en la preparación de la nanosuspensión de fenofibrato de acuerdo con el Ejemplo 15.

La Figura 15 muestra la concentración de plasma sanguíneo del IFA en animales en función del tiempo para tres sistemas de administración diferentes utilizados para administrar el medicamento a los animales de acuerdo con el Ejemplo 16.

La Figura 16 es un gráfico de los perfiles de disolución de comprimidos comerciales de fenofibrato TriCore y comprimidos compuestos PS-70 a diferentes velocidades de pala en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 17.

La Figura 17 muestra la influencia de dos polímeros formadores de matriz diferentes en las partículas compuestas sobre los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 18.

La Figura 18 muestra la influencia del tamaño en los perfiles de disolución de comprimidos en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 19

La Figura 19 es un gráfico de los perfiles de disolución de partículas compuestas que contienen griseofulvina e ibuprofeno en un ensayo de disolución de acuerdo con el ejemplo 20.

La Figura 20 muestra la influencia de las partículas portadoras y su apelmazamiento en los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 21.

La Figura 21 muestra la influencia de dos materiales de recubrimiento en seco diferentes en las partículas compuestas sobre los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 22.

La Figura 22 muestra la influencia del medio de fondo en los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 23.

La Figura 23 muestra la influencia de la carga de polímero en las partículas compuestas sobre los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 24.

La Figura 24 muestra la influencia de la adición de manitol al procedimiento de fabricación de partículas compuestas sobre los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 25.

La Figura 25 muestra la influencia del tamaño de partícula portadora en los perfiles de disolución de las partículas compuestas en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 26.

La Figura 26 muestra distribuciones de tamaño de partícula de fracciones gruesas y finas de las partículas compuestas L-89 determinadas por tamizado de acuerdo con el Ejemplo 27.

La Figura 27 muestra perfiles de disolución de las fracciones gruesas y finas de las partículas compuestas L-89 en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 27.

La Figura 28 muestra distribuciones de tamaño de partícula de fenofibrato (FNB) después de la redispersión de las partículas compuestas después del ensayo de dispersión de acuerdo con el Ejemplo 28.

Las Figuras 29A-29B muestran imágenes SEM de partículas compuestas de L-87 (29A) y PS-75 (29B) después de la redispersión en agua de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28.

La Figura 30 muestra perfiles de disolución de varias partículas compuestas comprimidas en comprimidos en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 29.

La Figura 31 muestra perfiles de disolución de dos partículas compuestas que tienen partículas portadoras diferentes en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 34.

La Figura 32 muestra perfiles de disolución de partículas compuestas con manitol añadido en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 35.

La Figura 33 muestra perfiles de disolución de partículas compuestas PS-72 y L-86 en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 36.

La Figura 34 muestra perfiles de disolución de partículas compuestas con diferentes materiales añadidos en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 37.

La Figura 35 muestra perfiles de disolución de partículas compuestas con diferentes materiales formadores de

matriz en un ensayo de disolución de acuerdo con el Ejemplo 38.

La Figura 36 muestra las curvas de distribución de tamaño de partículas portadoras antes y después del recubrimiento en lecho fluido utilizado para determinar la relación de aglomeración.

La Figura 37 muestra una comparación de la disolución de comprimidos de diferentes polvos compuestos en una prueba de disolución realizada de acuerdo con el Ejemplo 41.

Las Figuras 38A-38B muestran una comparación de perfiles de disolución para polvos compuestos y comprimidos de muestras L-87b y L-89 en Fig. 38A y comprimidos de muestras de polvos compuestos L-87b y L-89 con Tricor Tablet en medios SDS en la Fig. 38B como se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 42.

La Figura 39 muestra comparaciones de la disolución de las muestras L-87b, CS-96 y comprimidos Tricor en solución tampón con solución SDS 10 mM como se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 43.

La Figura 40 muestra perfiles de disolución de comprimidos de muestras de compuestos L-87b. La disolución del comprimido se midió después del almacenamiento durante varios períodos de tiempo diferentes para investigar la degradación del comprimido hecho de acuerdo con el Ejemplo 45.

La Figura 41 muestra una comparación de perfiles de disolución de cápsulas que tienen muestras de compuestos L-87b hechos de acuerdo con el Ejemplo 46.

Descripción detallada de la(s) realización(es) preferente(s)

Con fines ilustrativos, los principios de la presente invención se describen haciendo referencia a diversas realizaciones ejemplares. Aunque ciertas realizaciones de la invención se describen específicamente en este documento, un experto en la materia reconocerá fácilmente que igualmente son aplicables los mismos principios y pueden emplearse en otros sistemas y procedimientos. Antes de explicar las realizaciones divulgadas de la presente invención en detalle, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de cualquier realización particular mostrada. Además, la terminología utilizada en este documento tiene fines descriptivos y no limitantes. Además, aunque ciertos procedimientos se describen con referencia a las etapas que se presentan en el presente documento en un cierto orden, en muchos casos, estas etapas pueden realizarse en cualquier orden que pueda apreciar un experto en la materia; por lo tanto, el procedimiento novedoso no se limita a la disposición particular de las etapas divulgadas en el presente documento.

Debe notarse que, como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento. Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y "construido a partir de" también se pueden usar indistintamente.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación de partículas compuestas que contienen un ingrediente para ser administrado en una forma de dosificación oral. El procedimiento generalmente incluye las etapas de 1) preparar una nanosuspensión del ingrediente a administrar, y 2) recubrir las partículas portadoras con una composición que incluye el material a suministrar usando la nanosuspensión para producir partículas compuestas. Una realización ejemplar de un procedimiento de acuerdo con la presente invención se representa en la Figura 1.

En la etapa 1 del procedimiento de la Figura 1, las partículas portadoras se recubren en seco, según sea necesario, con un material de recubrimiento con el fin de mejorar la capacidad de flujo de las partículas portadoras y/o reducir la tendencia de las partículas portadoras a aglomerarse.

Las partículas portadoras pueden estar hechas de cualquier material que sea seguro para la ingestión por seres humanos o animales y habitualmente están hechas de un material farmacéuticamente aceptable. Dichos materiales son habitualmente farmacéuticamente inertes, de bajo costo y pueden ser cristalinos o amorfos. Las partículas portadoras generalmente están hechas de materiales inertes que son preferiblemente hidrófilos, y más preferiblemente solubles o hinchables. Preferiblemente, las partículas portadoras comprenden uno o más materiales que están en la lista GRAS (generalmente considerados seguros) de la FDA y aprobados para uso interno y/o farmacéutico, y generalmente se encuentran en la lista de excipientes comunes. Una lista completa de materiales que pueden usarse en las partículas portadoras se divulga en la Patente de EE.UU. n.º 6.475.523. Los ejemplos de materiales adecuados para usar como partículas portadoras incluyen almidones, almidones modificados, lactosa, sacarosa, polioles, celulosas, derivados de celulosa tales como éteres de celulosa que incluyen al menos etilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, y sus mezclas; o también pueden ser de una clase de materiales inorgánicos GRAS, por ejemplo, fosfato dicálcico. Ejemplos particulares de materiales portadores adecuados incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de trigo, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, sorbitol y otros materiales similares.

Las partículas portadoras generalmente tienen un tamaño promedio de partícula en volumen que varía de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm , o de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 50 μm . Las partículas portadoras en algunas realizaciones pueden consistir en una pluralidad de partículas con una distribución de tamaño de partícula estrecha porque las partículas portadoras con distribuciones de tamaño más amplias que incluyen tanto partículas finas como gruesas tienen más probabilidades de aglomerarse durante la

mezcla y el recubrimiento. Las partículas portadoras más finas pueden proporcionar el mayor beneficio en términos de poder proporcionar suficiente carga de fármaco en la capa de recubrimiento.

5 Se puede seleccionar un intervalo de tamaño aceptable en función del ancho de la distribución del tamaño de
partícula, que se puede especificar en términos de su amplitud, definido como $(d_{90} - d_{10})/d_{50}$. En el presente
documento, d_{90} indica el tamaño por debajo del cual reside la distribución volumétrica del 90 por ciento, y del mismo
modo, d_{50} es la mediana de la distribución del tamaño volumétrico y d_{10} es el tamaño por debajo del cual reside la
10 distribución volumétrica del 10 por ciento. La amplitud debe ser inferior a aproximadamente 3, más preferiblemente
inferior a aproximadamente 2. También puede ser aceptable un intervalo de hasta 4, siempre que las fracciones
finas o gruesas no tengan distribuciones de cola muy larga. Preferiblemente, los tamaños de partícula d_{90} son
menores de 300 μm y los tamaños de partícula d_{10} son mayores de 5 μm ; particularmente, cuando d_{50} es pequeño.

15 El material fluidificante empleado para recubrir el material portador para formar la partícula portadora recubierta en la
realización ejemplar de la Figura 1 pueden ser nanopartículas de, por ejemplo, sílice. Este material de recubrimiento
se emplea para mejorar la capacidad de flujo de las partículas portadoras con el fin de facilitar, por ejemplo, la
fluidificación en las etapas de recubrimiento posteriores, al mismo tiempo que se garantiza una aglomeración mínima
de las partículas portadoras durante el almacenamiento, la manipulación y etapas de procesamiento posteriores. Se
pueden emplear otros materiales de nanopartículas que incluyen, por ejemplo, materiales que tienen una energía
20 superficial dispersiva relativamente baja de, por ejemplo, menos de 60 mJ/m^2 , o menos de 40 mJ/m^2 y un tamaño
promedio de partícula en volumen de, por ejemplo, de 5 nm a 100 nm. Preferiblemente, las nanopartículas
comprenden uno o más materiales que están en la lista de materiales GRAS (generalmente considerados seguros)
de la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos y están aprobados para uso interno y/o
farmacéutico. Los ejemplos de materiales de nanopartículas adecuados para recubrir la partícula portadora incluyen
25 nanopartículas de sílice, alúmina, titania, negro de humo, silicato de calcio y aluminio, silicato de calcio, silicato de
magnesio, silicato de potasio, silicato de sodio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato de sodio y calcio, silicato
tricálcico, aerogel de sílice, talco, óxido de hierro, otros óxidos metálicos y sus mezclas.

30 Las nanopartículas de sílice usadas en la presente invención pueden ser de cualquier tipo, tales como sílice tratada
hidrófoba o sílice pirógena. Ejemplos de sílices adecuadas incluyen sílice Aerosil R972 (Evonik), sílice CAB-O-SIL
EH-5 (Cabot), sílice CAB-O-SIL M-5P (Cabot), sílice CAB-O-SIL M-5DP (Cabot), AEROSIL[®] 200 Pharma (Evonik),
AEROSIL[®] 200 VV Pharma (Evonik), AEROPERL[®] 300 Pharma (Evonik), sílice OX-50 (Evonik), COSMO55 (Catalyst
& Chemical Ind. Co. Ltd (Japón)), sílice hidrófila P-500 (Catalyst & Chemical Ind. Co. Ltd (Japón)) y sílice TS530
(Cabot). En general, se prefieren las sílices pirógenas amorfas con una superficie específica mayor de
35 aproximadamente 100 m^2/g . Habitualmente, estas sílices pirógenas amorfas se producen mediante síntesis en fase
gaseosa y se someten a modificaciones superficiales para alterar su hidrofobicidad. En algunas realizaciones, se
puede usar más de un tipo de sílice en combinación. Por ejemplo, la sílice TS5 y la sílice R972 pueden usarse
juntas, siempre que sean aceptables para la aplicación farmacéutica prevista.

40 La sílice hidrófila se puede obtener mediante tratamiento hidrófobo para hacer que la sílice sea hidrófoba. En una
realización, el tratamiento hidrófobo de sílice hidrófila se puede conseguir tratando la sílice hidrófila con
diclorodimetanolsilano. Se puede usar cualquier otro procedimiento adecuado conocido por una persona experta que
sea capaz de modificar sílice a sílice hidrófoba. La sílice hidrófoba, además de mejorar las propiedades de flujo y
fluidificación, puede ayudar a retrasar la humectación del IFA recubierto y retrasar su liberación inicial.

45 La cantidad en peso del material de nanopartículas en las partículas portadoras está en el intervalo del 0,1 al 10 %
en peso del peso total de las partículas portadoras recubiertas en seco. Alternativamente, se puede emplear del
0,1 % al 1,5 % o del 1 al 5 % en peso de material de nanopartículas. Se cree que el uso de altas concentraciones de
material de nanopartículas (es decir, una cobertura de área superficial (CAS) mucho mayor al 100 %) podría recubrir
50 en seco las partículas portadoras y también dejar partículas de sílice disponibles durante el procedimiento de
recubrimiento del lecho fluido. Este material de nanopartículas en exceso está disponible para desprenderse de las
partículas portadoras recubiertas en seco y recubrir en seco el polvo compuesto farmacéutico durante el posterior
procedimiento de recubrimiento en lecho fluido.

55 El recubrimiento del material de nanopartículas en las partículas portadoras da lugar a una cohesión reducida de las
partículas portadoras. Dichas partículas portadoras finas suelen ser cohesivas y no se pueden fluidizar. Si bien la
forma más fiable de probar si una partícula portadora se puede fluidizar o no es tratando de fluidificarla, también se
pueden obtener indicaciones indirectas de una mejora en la fluidificación a través de un ángulo de reposo reducido
(AdR) o un coeficiente de función de flujo aumentado (CFF). Cualquier material de nanopartículas GRAS que
60 reduzca suficientemente el AdR o aumente el CFF y posteriormente muestre una fluidificación mejorada de las
partículas recubiertas cuando se someten a gas de fluidificación son aceptables como materiales de recubrimiento
en la presente invención. El recubrimiento con nanopartículas puede cambiar las propiedades de flujo del polvo y se
espera que el AdR sea menor de 45 grados y más preferiblemente menor de 40 grados o incluso menor, mientras
que el CFF puede aumentar a 6 o incluso mayor, por ejemplo mayor de 8.

65 La etapa 1 del procedimiento de la Figura 1 se realiza preferiblemente como una etapa de recubrimiento en seco. El
aparato para realizar el recubrimiento en seco de la etapa 1 de la Figura 1 puede ser cualquier aparato adecuado

conocido por una persona experta. Los aparatos adecuados incluyen, entre otros, un Comil (U3 Quadro Comil de Quadro Pennsylvania, EE.UU.), un LabRAM (Resodyne Minnesota, EE.UU.), un revestidor por impacto asistido magnéticamente (MAIC, Aveka Minnesota, EE.UU.), un mezclador acústico y un molino de energía fluida (FEM, Micronizador de calificación de Sturtevant Massachusetts, EE.UU.). Otros ejemplos de dispositivos de recubrimiento en seco incluyen, el Hybridizer u Omnitex (Nara Machinery, Tokio, Japón), el Mechanofusion o versiones más recientes como Nobilta y Nanocular (Hosokawa Micron Powder Systems, Osaka, Japón), el formador de materiales compuestos Theta (Tokujū Corporation, Tokio, Japón) y, en cierta medida, cualquier mezclador de alta intensidad, por ejemplo, la licuadora en V con barra de agitación (PK Blend Master® Lab Blender, Patterson-Kelly, East Stroudsburg, PA) y (Cyclomix, Hosokawa Micron Powder Systems, Osaka, Japón).

El recubrimiento en seco de las partículas portadoras se puede conseguir en un tiempo relativamente corto en los dispositivos diseñados para realizar el recubrimiento en seco. En contraste, pueden usarse algunos de los mezcladores de baja intensidad pero requieren tiempos de procesamiento más largos. En todos los casos, los dispositivos de mayor escala proporcionarían mayores tasas de producción sin cambiar significativamente los tiempos de procesamiento. Una persona experta en la materia podría desarrollar una estrategia de aumento de escala adecuada.

Las condiciones de funcionamiento para el recubrimiento en seco pueden ser establecidas por una persona experta teniendo en cuenta, por ejemplo, la aglomeración de partículas y proporcionando valores de ángulo de reposo (AdR) reducidos para las partículas portadoras recubiertas. El grado de aglomeración de las partículas puede determinarse midiendo el tamaño de las partículas recubiertas en imágenes SEM. El grado de aglomeración también puede estimarse utilizando la titulación por presión de dispersión en el sistema Rodos/Helos (Rodos y Helos, Sympatec, Lawrenceville, NJ, EE.UU.). Se puede encontrar una discusión sobre la titulación por presión en Han, X., Ghoroi, C., To, D., Chen, Y., Dave, R., "Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles (2011)." *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 415, pp. 185-195. El AdR se puede medir utilizando el procedimiento de ASTM D6393-99, "Bulk Solids Characterization by CARR Indices." Por ejemplo, cuando se usa el Comil, la velocidad del impulsor puede optimizarse para reducir la aglomeración (Figura 3) ya que una mayor velocidad del impulsor aumenta el tamaño del aglomerado para las partículas portadoras recubiertas en seco.

El producto después del recubrimiento en seco incluye partículas portadoras recubiertas que se representan esquemáticamente en la Figura 1. Las partículas en la superficie pueden tener varias partículas de espesor. El material de nanopartículas en la superficie de las partículas compuestas de IFA-sílice ayuda a minimizar la aglomeración mediante la introducción de propiedades superficiales modificadas en forma de aspereza superficial de tamaño nanométrico y energía superficial modificada. Aunque las partículas portadoras a menudo son cohesivas, las partículas portadoras recubiertas tienen buenas propiedades de flujo y son fluidificables.

La cobertura del área superficial (CAS) de las partículas portadoras con el material de nanopartículas puede estimarse mediante análisis de imagen de las imágenes SEM de las partículas portadoras recubiertas en seco. En algunas realizaciones, la CAS de las partículas portadoras recubiertas en seco está en el intervalo del 15 % al 100 %, en el intervalo del 25 % al 100 %, o en el intervalo del 35 % al 100 %. En algunas realizaciones, la CAS puede estar próxima al 100 %.

La fluidificación de partículas portadoras no fluidificables se debe a una cohesión reducida tras la modificación de la superficie basada en el recubrimiento en seco. En general, hay dos factores que contribuyen a la atracción entre partículas, de ahí la cohesión de dichos polvos. El primer factor es la propiedad de la superficie del material representada generalmente por su energía superficial o por la constante de Hamaker. En general, una constante de Hamaker más baja o un componente dispersivo más bajo de la energía de la superficie dará lugar a una menor atracción entre partículas, siendo todo lo demás igual y, por lo tanto, reducirá la cohesión.

El segundo factor también es una propiedad de la superficie, y es la rugosidad en la superficie de contacto entre dos partículas. Con todo lo demás igual, ya sea muy rugoso, es decir, rugosidad del orden de 100 nm o más, o muy liso, es decir, suavidad atómica o rugosidad de menos de unos pocos nm, por ejemplo, 5 nm, tienen una mayor atracción entre partículas que las que pueden denominarse nano-rugosas; es decir, que tiene una rugosidad de la superficie entre 5 y 100 nm, por ejemplo, medida con un microscopio de fuerza atómica. Más preferiblemente, se emplea una rugosidad superficial entre 7-30 nm. El recubrimiento en seco con materiales de nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de 5-100 nm, y más preferiblemente un tamaño de partícula de 10-50 nm, y lo más preferiblemente 20-50 nm, puede dar lugar a una cohesión reducida debido a la rugosidad superficial impartida a nanoescala. Podría haber un efecto adicional de reducción de la cohesión si el componente dispersivo de la energía superficial de la nanopartícula es bajo en general ($< 60 \text{ mJ/m}^2$, preferiblemente $< 40 \text{ mJ/m}^2$), o alternativamente inferior al polvo farmacéutico original.

Dado que la reducción de la cohesión podría ocurrir debido a uno o ambos factores enumerados anteriormente, en lugar del recubrimiento con nanopartículas, también se pueden usar materiales más blandos y deformables que tienen una naturaleza escamosa y se extiende después de la mezcla. Dichos recubrimientos también dan como resultado una energía superficial de baja dispersión del producto recubierto. Así, el recubrimiento también se puede

hacer con materiales tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, leucina, aminoácidos y otros materiales utilizados habitualmente en aplicaciones de inhalación para impartir dispersión a través de materiales hidrófobos y/o de baja adhesión; ver por ejemplo la Patente de EE.UU. n.º 6.475.523 que contiene una lista completa de moléculas de superficie activa. Por lo tanto, dichos materiales reemplazarían a la sílice o partículas discretas de tamaño nanométrico con materiales deformables/escamosos. La reducción de la cohesión se produce debido a una menor energía superficial dispersiva y también podría deberse a una rugosidad superficial reducida como resultado de un material más blando que llena los huecos en una superficie rugosa que da como resultado una superficie más lisa.

La propiedad de flujo de las partículas portadoras recubiertas en seco puede evaluarse utilizando pruebas de cizallamiento con un reómetro FT4 Powder Rheometer (Freeman Technology, Tewkesbury, Reino Unido) y mediciones del ángulo de reposo (AdR) (medidor de polvo, Hosokawa Micron, Ltd., mm). El coeficiente de la función de flujo (CFF) se usó como indicador de la capacidad de flujo de un polvo y se define como la relación entre el estrés principal primario y el límite elástico no confinado. El CFF se ha obtenido en este trabajo utilizando una tensión normal de 3 kPa. Según Schulze, los valores de CFF se pueden separar en diferentes regímenes: es decir, $CFF < 1$, no fluye; $1 < CFF < 2$, muy cohesivo; $2 < CFF < 4$, cohesivo; $4 < CFF < 10$, flujo fácil, y $CFF > 10$, flujo libre.

Otra etapa que puede usarse en el procedimiento de la presente invención, denominada etapa 2 en la Figura 1, implica la preparación de una nanosuspensión estable que contiene el ingrediente a administrar. Los materiales de partida para la etapa 2 pueden incluir un material a suministrar, un disolvente y uno o más materiales formadores de matriz. Los materiales formadores de matriz a veces se denominan en el presente documento "estabilizadores" ya que la inclusión de los materiales formadores de matriz en la suspensión tiende a estabilizar una nanosuspensión del material a suministrar para garantizar que la nanosuspensión de los materiales en un líquido permanezca suficientemente estable en suspensión para su almacenamiento y uso en procedimientos de recubrimiento posteriores. En este sentido, una nanosuspensión estable se refiere a una nanosuspensión que no sufre una precipitación significativa de los materiales suspendidos y/o una aglomeración significativa de los materiales suspendidos durante el almacenamiento y uso.

El material a suministrar habitualmente es un material en partículas poco soluble en agua. En algunas realizaciones, se pueden usar dos o más de estos materiales en la presente invención. La etapa 2 puede incluir una pluralidad de etapas, según sea necesario para un material particular. Por ejemplo, en algunos casos puede ser necesario reducir el tamaño de partícula del material a suministrar antes de formar la nanosuspensión. La etapa 2 siempre implica una etapa de suspender el material a suministrar en un material líquido adecuado para formar una nanosuspensión y, por lo tanto, la etapa 2 del producto es una nanosuspensión estable en la que las partículas que contienen el material a suministrar se suspenden en un material líquido.

Cualquier material a suministrar puede ser adecuado para la presente invención siempre que se pueda proporcionar en forma de nanopartículas. La invención es particularmente útil para materiales que tienen una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml, o menos de 5 mg/ml. La cantidad de material a suministrar se selecciona para proporcionar nanopartículas que contengan una cantidad del material a suministrar en un intervalo de aproximadamente el 5 % en p/v a aproximadamente el 50 % en p/v, o de aproximadamente el 15 % en p/v a aproximadamente el 40 % en p/v, o de aproximadamente el 10 % en p/v a aproximadamente el 30 % en p/v, basado en el volumen de la nanosuspensión. El material a suministrar también se denomina en el presente documento material activo y puede comprender, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo (IFA) u otro material adecuado como se describe en otra parte del presente documento.

En algunas realizaciones, puede ser necesaria la molienda previa u otro tratamiento de reducción de partículas adecuado del material a suministrar antes de la etapa de suspensión. Por ejemplo, el material puede tener un tamaño de partícula inicial demasiado grande para la etapa de suspensión, es decir, en el intervalo de milímetros o mayor.

Un ejemplo de una etapa de pre-molienda emplea un molino de chorro. En una realización ejemplar, el fenofibrato (FNB) tal como se recibe se muele previamente en un molino de energía fluida (Micronizer, Sturtevant, Hanover, MA) para reducir el tamaño de partícula inicial, que está a una escala de milímetros. En el molino de energía fluida, las partículas de FNB son aceleradas por el flujo de aire comprimido. Debido a las colisiones entre partículas y de la pared de la cámara de molienda y las partículas, las partículas de FNB se rompen en fragmentos más finos. Las presiones de molienda y alimentación se establecen en 40 psi (275 kPa) y 45 psi (310 kPa), respectivamente. Las partículas de FNB se introducen al molino de energía fluida mediante un alimentador de tornillo a una velocidad de aproximadamente 12 g/min. Después de la molienda previa, el tamaño de partícula FNB se redujo a un tamaño promedio (d50) de 11 μm y un tamaño de paso del 90 % (d90) de 34 μm (sistema Rodos/Helos, Sympatec, NJ, EE.UU., procedimiento de dispersión: 0,1 bar (10 kPa)).

El disolvente utilizado en la etapa de suspensión puede ser un disolvente acuoso tal como agua, agua desionizada (DI) o agua destilada, y dichos disolventes acuosos son adecuados cuando el material del fármaco es casi insoluble en agua. En algunas realizaciones, los disolventes orgánicos tales como acetona o etanol pueden ser adecuados para su uso para preparar las suspensiones de la presente invención, siempre que el fármaco no tenga una solubilidad apreciable en el disolvente utilizado. Los disolventes particularmente útiles son materiales que son

seguros cuando se ingieren y/o están aprobados para el consumo humano y/o animal. Otros ejemplos de disolventes que pueden usarse incluyen, alcohol butílico terciario (TBA), tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano, dimetilformamida (DMF), metanol y sus mezclas.

- 5 Los materiales formadores de matriz de la presente invención se usan con el fin de estabilizar la nanosuspensión. Los materiales formadores de matriz pueden incluir polímeros y, opcionalmente, tensioactivos. Algunos ejemplos de polímeros formadores de matriz adecuados incluyen varios grados de hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(vinilpirrolidona (PVP)), PVP-K360, PVP-K30, copolímeros de metacrilato de amonio, etilcelulosa, Plasdone S630, hidroxil metil celulosa, hidroxietil celulosa (HEC),
10 metil celulosa (MC), sal sódica de carboximetil celulosa, Povidona K15, goma arábica y sus combinaciones.

- Ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS), dioctilsulfosuccinato (DOSS), copolímeros no iónicos de óxido de etileno/óxido de propileno, Pluronic F-68 (PF-68, poloxámero 188), bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), Pluronic F-127 (PF -127, poloxámero 407), Tween 80 (T-80, un éster de polietilén sorbitol), alginato de sodio (SA), Tween-20, lecitina, laurilsulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monoestearato, alcohol estearílico, alcohol cetostearílico, tiloxapol, aceites de ricino polietoxilados como Cremophor y sus mezclas. Los tensioactivos utilizados en las nanosuspensiones son preferiblemente tensioactivos no iónicos.
- 15

- La combinación del uno o más tensioactivos y uno o más polímeros formadores de matriz tienden a causar una disminución en la tensión superficial y un aumento en la viscosidad de la suspensión. Una disminución en la tensión superficial aumenta la velocidad de nucleación y, como resultado, el tamaño de partícula disminuye. Del mismo modo, un aumento en la viscosidad reduce el número de colisiones y, por lo tanto, reduce la velocidad de transferencia de masa desde la solución a la interfaz sólido-líquido en crecimiento. Esto tiende a reducir la aglomeración, pero también puede aumentar el tiempo de precipitación. La adsorción de polímero y tensioactivo en las interfaces sólidas en crecimiento reduce la energía superficial interfacial e inhibe el crecimiento de partículas. Por lo tanto, la presencia de los materiales formadores de matriz apropiados en la solución evita el crecimiento sustancial de partículas, que estabiliza las nanopartículas en la suspensión contra la aglomeración.
- 20
- 25

- La cantidad de materiales formadores de matriz en la etapa 2 dará como resultado que los materiales formadores de matriz comprendan en el intervalo del 5 % en p/v al 50 % en p/v, o del 10 % en p/v al 35 % en p/v, o del 15 % en p/v al 30 % en p/v del volumen total de la nanosuspensión. En algunas realizaciones, los materiales formadores de matriz pueden comprender además un material potenciador de matriz, tal como manitol, lactosa, sacarosa, trehalosa, Avicel PH101, Inutec SP1, celulosa microcristalina, sorbitol, dextrosa, Pharmatosa, maltodextrosa, xilitol, azúcares y otros polioles.
- 30
- 35

- La función del material potenciador de la matriz es mejorar la formación de una matriz para unir las nanopartículas de IFA en una capa en la superficie de las partículas portadoras. La adición de manitol también da lugar a una disolución más rápida de las nanopartículas de IFA de las partículas compuestas al comienzo de la disolución, de modo que se libera más fármaco antes de que comience a apelmazarse.
- 40

- En la realización ejemplar de la Figura 1, la etapa 2 incluye una subetapa de molienda de medios agitados, también denominada molienda de medios agitados en húmedo. Una representación esquemática de un procedimiento adecuado de molienda de medios agitados se representa en la Figura 2. En la realización de la Figura 2, el aparato utilizado para la molienda de medios agitados es un molino de recirculación MicroCer (Netsch, Exton, PA, EE.UU.), que está equipado con un rotor de pasador. La cámara de molienda tiene un volumen de 80 ml y está recubierta de circonia. Tanto la cámara de molienda como el recipiente agitado están conectados a un dispositivo de enfriamiento externo (M1-25A-11HFX, Advantage, Greenwood, IN, EE.UU.) para disipar el calor generado durante el tratamiento de molienda. Las pre-suspensiones se preparan añadiendo una cantidad deseada de materiales formadores de matriz a la solución de agua desionizada y mezclando hasta que la pre-suspensión sea homogénea antes de añadir el material a suministrar, con agitación, en la pre-suspensión. Durante la molienda de medios agitados, la suspensión circula entre el molino de medios y un recipiente agitado. Se toman muestras a la salida de la cámara de molienda. Las condiciones adecuadas para la molienda de medios agitados son: una relación de llenado de medios de la cámara de molienda del 62,5 % (v/v), un caudal de suspensión de 120 ml/min y una velocidad de rotación del rotor en el molino de 3200 rpm, que es igual a una velocidad máxima de la punta del agitador de 11,8 m/s.
- 45
- 50
- 55

- El progreso de la molienda del medio agitado puede controlarse mediante el muestreo del tamaño de las partículas. Se pueden recuperar pequeñas muestras de la salida de muestras de la cámara de molienda. La muestra se diluye con agua desionizada para medir el tamaño de partícula. Las distribuciones del tamaño de partícula se miden con un dispositivo de difracción láser LS 13 320 (Coulter Beckman, Brea, CA). Se puede emplear un modelo óptico de agua de oscurecimiento por dispersión diferencial de intensidad polarizada (PIDS). El software puede calcular la distribución del tamaño de partícula utilizando la teoría de dispersión de Mie tomando un valor de índice de refracción (IR) apropiado, por ejemplo de 1,55 para las partículas de fenofibrato, y 1,33 para el medio de medición (agua).
- 60

- En algunas realizaciones, la etapa 2 de la Figura 1 también se puede conseguir usando precipitación líquida antidisolvente (LASP) en un mezclador en T impulsado por ultrasonidos. Además del mezclador en T, también se
- 65

pueden usar otros aparatos para el procedimiento secundario LASP. Los ejemplos incluyen cámaras de mezcla, mezcladores en Y, mezcladores estáticos y un lecho empaquetado rotativo. El LASP puede proporcionar algunas ventajas, como ser relativamente rápido, menos intensivo en energía y rentable. Además, la ruta de precipitación proporciona flexibilidad para controlar el tamaño y la distribución de partículas al manipular las propiedades físicoquímicas de la solución y las fases antidisolventes utilizando materiales formadores de matriz.

En la realización representada en la Figura 3, el mezclador en T puede mejorar la micromezcla. En un mezclador en T, las corrientes de suspensión de IFA y antidisolvente colisionan en una zona de mezcla, donde se consigue una alta sobresaturación en poco tiempo. La generación de alta sobresaturación puede mejorarse aún más empleando ultrasonidos. Se presume que la cavitación desarrollada por ultrasonidos hace que se formen las nanopartículas debido a múltiples razones: (i) creación de condiciones de flujo turbulento dentro del sistema que aseguran una mezcla eficiente; (ii) atomización de soluciones orgánicas del fármaco en gotas muy finas durante la adición a la solución estabilizadora acuosa, y (iii) aglomeración reducida de las partículas recién formadas.

El mezclador en T utilizado en esta realización tiene un DI (diámetro interno) de cilindro de Delrin de 2 pulgadas por 2 pulgadas (51 x 51 mm) de longitud (de McMaster Carr, Santa Fe Springs, CA, EE.UU.). Se perforan dos orificios laterales de 0,0787 pulgadas (2 mm) de DE (diámetro exterior) para hacer entradas para el antidisolvente (materiales formadores de matriz disueltos en agua DI) y solución orgánica (IFA en acetona). La salida del mezclador en T de 0,1875 pulgadas (5 mm) de diámetro externo también se perfora para la corriente de salida de antidisolvente y solución. El bolsillo de ultrasonido se perfora para la introducción de la sonda ultrasónica (Omni-ruptor 250 por Omni International Inc., EE.UU.), que tiene un DI de 0,5 pulgadas (12,5 mm). No se emplea sellado específico de ultrasonidos para contener el fluido. La abertura del mezclador en T está diseñada para adaptarse a la sonda de ultrasonido, a fin de garantizar un contacto óptimo de la boquilla de fluido. Las soluciones disolventes y antidisolventes se bombean a través de una boquilla de acero inoxidable (0,01 pulgadas (0,2 mm) de DI) a caudal de ~16,5-17 y 55,1 ml/min en el mezclador en T, respectivamente, usando bombas de HPLC (Modelo CP, Laballiance, PA, EE.UU.). Ver Figura 3.

La temperatura del antidisolvente durante la mezcla en T se mantuvo a 1 °C. La solución de IFA se mantuvo a temperatura ambiente. El tamaño del lote fue de 80 ml. En los 80 ml de suspensión, 10 ml es una solución de IFA y 70 ml es antidisolvente. Antes de la precipitación, se pusieron 20 ml de antidisolvente en la cámara de recogida para inactivar y los 50 ml restantes se bombearon durante la mezcla en T. La cámara de recogida se mantuvo en el baño de sonicación (VWR-B2500A-MTH, limpiador ultrasónico, VWR International, West Chester, PA) y la sonicación continuó durante el procedimiento secundario de mezcla en T. A continuación, la suspensión se filtró con un tamiz de 25 µm para descartar posibles trozos que se observan después de la precipitación.

En algunas otras realizaciones, la etapa 2 de la Figura 1 también se puede conseguir utilizando un procedimiento secundario de emulsión por fusión, cuya representación esquemática se representa en la Figura 4. El procedimiento secundario de emulsificación en estado fundido puede incluir las siguientes etapas. Primero, las partículas micronizadas y los materiales formadores de matriz se dispersan en agua y la suspensión se calienta a temperaturas superiores al punto de fusión del material que se va a suministrar. Para garantizar una fusión completa y reducir la viscosidad de la masa fundida, se alcanzan temperaturas de al menos 10 °C por encima del punto de fusión del material a suministrar. Se aplica una agitación suave con un agitador magnético durante el procedimiento de calentamiento. En segundo lugar, se lleva a cabo la emulsificación con una sonda ultrasónica (Vibra Cell VC 750, Sonics & Materials, Inc., Newtown, CT) para escalas de tiempo apropiadas y a intensidades adecuadas. Durante la etapa de emulsificación, la suspensión se mantiene a temperaturas elevadas (10-15 °C + T_m) para evitar la solidificación de la masa fundida. Tercero, se emplea un enfriamiento rápido de la emulsión caliente en un baño termostático a 4 °C (NESLAB TRE 10, Thermo Electron Corporation, Newington, NH) hasta que la suspensión de AFI alcanza temperaturas inferiores a 10 °C.

La selección de materiales formadores de matriz (habitualmente polímeros y, opcionalmente, tensioactivos) puede ser importante para la estabilidad de la nanosuspensión. Se puede usar un baño de sonicación para seleccionar polímeros y/o tensioactivos efectivos y sus concentraciones para un material particular a suministrar. En el procedimiento de sonicación, el material a suministrar se disuelve en acetona para formar una solución transparente. Los materiales formadores de matriz se disuelven en agua DI por agitación magnética. La solución de material a suministrar se añade rápidamente a la solución acuosa de materiales formadores de matriz durante la sonicación en el baño de sonicación (VWR-B2500A-MTH, limpiador ultrasónico, VWR International, West Chester, PA). La duración de la sonicación puede ser de 1 minuto, incluido el tiempo de adición de disolvente inicial. A continuación, la suspensión se filtra con un tamiz de 25 µm para descartar posibles trozos. La suspensión se almacena a temperatura ambiente durante 2 días. Las suspensiones que aún se suspenden después de 2 días se someten a un análisis de tamaño. Antes de la clasificación por tamaños, las suspensiones se mezclan adecuadamente durante 1 minuto usando un mezclador de vórtex o agitador magnético. El tamaño se puede medir en un analizador de tamaño por difracción láser Beckmann Coulter LS 13-320 (Miami, FL, EE.UU.). Los materiales formadores de matriz y las concentraciones que dan como resultado el menor crecimiento de partículas y precipitación pueden usarse para la presente invención.

El tamaño de partícula en la suspensión puede controlarse mediante un dispositivo de difracción láser como un LS

13 320 (Coulter Beckman, Inc., Brea, CA). Además, la evaluación morfológica de las partículas puede realizarse mediante microscopía electrónica de barrido (LEO 1530 SVMP, Carl Zeiss, Peabody, MA). Se pueden obtener imágenes digitales a un voltaje de aceleración de 2 kV utilizando un detector Inlens. Las muestras de SEM se pueden preparar diluyendo las suspensiones en agua desionizada y a continuación esparciendo las muestras
 5 diluidas en una oblea de Si limpia. La oblea se seca a continuación en condiciones libres de polvo en un desecador y se recubre con carbono en un BAL-TEC MED 020 (BAL-TEC AG, Balzers, Suiza) para reducir el efecto de carga durante la toma de imágenes.

10 El producto de la etapa 2 de la Figura 1 es una suspensión que contiene el material a suministrar que es estabilizada por los materiales formadores de matriz. Se considera que una suspensión estable es una suspensión que sufre una aglomeración de partículas mínima. La estabilidad de la suspensión se puede evaluar almacenando la suspensión a temperatura ambiente durante 2 días. Las partículas son muestras antes y después del período de almacenamiento de 2 días. Si no hay un crecimiento significativo del tamaño de partícula, la suspensión se considera estable.

15 En la etapa 3 de la Figura 1, la suspensión de la etapa 2 se usa para recubrir las partículas portadoras de la etapa 1 usando, por ejemplo, un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido. Una representación esquemática más detallada de un procedimiento adecuado de recubrimiento en lecho fluidizado se representa en la Figura 5. En el procedimiento de la Figura 5, las partículas portadoras recubiertas se introducen a una cámara de recubrimiento en lecho fluidizado. Se sopla aire caliente en la cámara para hacer circular las partículas en la cámara. La suspensión
 20 que incluye el material a suministrar se bombea a continuación a una boquilla, que pulveriza la suspensión atomizada en la cámara de recubrimiento en lecho fluidizado. El recubrimiento en lecho fluidizado se puede conseguir a través del recubrimiento por pulverización superior, el recubrimiento por pulverización inferior, el recubrimiento por pulverización tangencial o cualquier otro procedimiento adecuado. Se puede usar un Mini-Glatt 9550, fabricado por Glatt de Nueva Jersey, EE.UU., como un aparato adecuado para el procedimiento de recubrimiento en lecho fluidizado. Un Mini-Glatt 9550 se muestra en la Figura 2 configurado para el recubrimiento en
 25 lecho fluidizado con pulverización superior.

30 La suspensión se pulveriza en la cámara de recubrimiento del lecho fluidizado, después de atomizarse, en forma de gotitas finas. Las gotas finas se adhieren a la superficie de las partículas portadoras y forman una capa que comprende las partículas de material a suministrar y el material formador de matriz, después de que se evapora el disolvente de la suspensión.

35 En algunas realizaciones, puede ser deseable mezclar una pequeña cantidad de sílice, que puede ser sílice estabilizada, en la cámara de recubrimiento del lecho fluido, en algunos casos a intervalos periódicos. La sílice puede funcionar para reducir o prevenir la aglomeración durante el procedimiento de recubrimiento en lecho fluidizado. La sílice adecuada para este propósito puede tener un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 100 nm a 500 nm, y es preferiblemente sílice coloidal amorfa. Las partículas de sílice con un diámetro de 180 nm o más se pueden preparar utilizando el conocido procedimiento Stöber (véase, por ejemplo, "Controlled growth of monodisperse sílice spheres in the micron size range", Journal of Colloid and Interface Science, Volumen 26,
 40 Número 1, Enero de 1968, páginas 62-69, Werner Stöber, Arthur Fink, Ernst Bohn doi: 10.1016/0021-9797 (68) 90272-5). La sílice empleada en esta etapa es diferente de la sílice utilizada para recubrir las partículas portadoras, que tiene un tamaño promedio de partícula más pequeño. La sílice utilizada en esta etapa se estabiliza preferiblemente contra la agregación. Se pueden usar técnicas convencionales para estabilizar las partículas de sílice, incluido el aumento de la fuerza iónica con NaOH, o el ajuste del pH de la solución de sílice.

45 La sílice que se puede usar para mezclar con el aerosol de la nanosuspensión de IFA se puede seleccionar entre Aerosil R972P (o grado farmacéutico R972P), y otros ejemplos incluyen, sílice CAB-O-SIL EH-5 (Cabot), sílice CAB-O-SIL M-5P (Cabot), sílice CAB-O-SIL M-5DP (Cabot), AEROSIL® 200 Pharma (Evonik), AEROSIL® 200 VV Pharma (Evonik), AEROPERL® 300 Pharma (Evonik).
 50

55 El tamaño de gota de la suspensión pulverizada puede ser importante para el rendimiento del recubrimiento en lecho fluidizado y la calidad de las partículas compuestas finales. Los tamaños de gota más grandes pueden crear dificultades en el secado y, posteriormente, dar lugar a la formación de aglomerados indeseables. Por otro lado, los tamaños de gota más pequeños pueden dar como resultado la pérdida de material a suministrar debido a la rápida evaporación del disolvente antes de que las gotas alcancen la superficie de las partículas portadoras recubiertas en seco. El tamaño de gota de una suspensión pulverizada se puede medir utilizando el sistema Malvern Spraytec (Malvern Instrument Inc., Reino Unido) en una boquilla con un orificio de 0,5 mm, ubicado a una distancia de 15 cm del rayo láser y en una posición de 15 cm desde la lente focal.

60 El tamaño de gota de la suspensión pulverizada puede verse influenciado por la concentración de polímero en la suspensión. El tamaño promedio de las gotas aumenta de forma no lineal con la concentración de polímero, porque una suspensión que contiene una alta concentración de polímero tiende a formar un material altamente viscoso y requiere más energía para atomizarse en gotas finas. Por lo tanto, una alta concentración de polímero en la suspensión (por lo tanto, una suspensión de mayor viscosidad) puede requerir una mayor energía de entrada para
 65 atomizar la solución para producir gotas suficientemente pequeñas.

El tamaño de gota preferido es menor que el tamaño de las partículas portadoras. En algunas realizaciones, el tamaño de gota preferido está en el intervalo de 5 μm a 15 μm , o en el intervalo de 7 μm a 12 μm . Además, en algunas realizaciones puede ser ventajoso asegurar que las gotas de la suspensión pulverizada tengan distribuciones de tamaño de gota estrechas, para fomentar la formación de capas de partículas homogéneas. Se prefiere que la relación de $d_{90} - d_{10}$ y d_{50} sea igual o inferior a 2. Una distribución más amplia podría provocar el secado por pulverización de la fracción fina, mientras que la fracción gruesa podría promover la aglomeración.

La velocidad de pulverización para pulverizar una nanosuspensión de IFA también puede influir en el rendimiento del recubrimiento en lecho fluidizado. Las concentraciones de polímero más bajas en la nanosuspensión de IFA pueden permitir el uso de una velocidad de pulverización más alta. Sin embargo, la velocidad de pulverización debe equilibrarse con la velocidad de fluidificación. La velocidad de fluidificación se puede seleccionar de manera que el polvo se pueda fluidizar adecuadamente. Velocidades de pulverización altas pueden dar lugar a condiciones húmedas que pueden inducir la aglomeración, mientras que velocidades de pulverización bajas pueden dar lugar a condiciones secas que inducen el secado por pulverización. La velocidad de pulverización puede estar correlacionada con la distribución del tamaño de gota, donde la distribución del tamaño de gota habitualmente varía linealmente con la velocidad de pulverización y es inversamente proporcional al cuadrado de la presión.

Una velocidad de fluidificación adecuada en un aparato Mini-glatt para reducir la aglomeración durante el recubrimiento en lecho fluidizado es de 1 cm/s a 10 cm/s, o preferiblemente de 3 a 7 cm/s. La velocidad de pulverización debe controlarse de tal manera que las condiciones ambientales dentro del lecho fluidizado estén dentro de los límites de 25 - 40 % de HR y 25 - 30 °C.

Dependiendo de la escala del lecho fluidizado, la velocidad de flujo de fluidificación (el producto de la velocidad superficial del gas y el área de la sección transversal del lecho), la velocidad de pulverización y la presión de atomización se pueden controlar para mantener la velocidad superficial del gas y la distribución del tamaño de la gota dentro de los límites deseados, manteniendo las condiciones ambientales en el lecho dentro de los límites deseados.

Las partículas portadoras de menor tamaño pueden requerir velocidades de fluidificación más bajas que las partículas portadoras más grandes. Esto reduce la velocidad de flujo de fluidificación que se puede usar durante el recubrimiento en lecho fluidizado. Además, la velocidad de pulverización deberá reducirse para compensar el cambio en la velocidad del gas. En última instancia, esto puede dar lugar a tiempos de procesamiento significativamente más largos.

En algunas realizaciones, la pulverización de la suspensión se puede conseguir usando una técnica de pulverización intermitente. La pulverización intermitente se consigue pulverizando periódicamente la solución de polímero durante un intervalo establecido y a continuación interrumpiendo la pulverización durante un intervalo establecido en el que se producirá algo de secado. Un ciclo de pulverización intermitente adecuado puede emplear un período de pulverización de 120 segundos y un período sin pulverización de 120 segundos. Otros períodos de pulverización adecuados pueden variar de 20 segundos a 3 minutos, y los períodos sin pulverización también varían de 20 segundos a 3 minutos, sin requerir que tanto los períodos de pulverización como los de no pulverización sean iguales.

Las gotas de suspensión en la superficie de las partículas portadoras recubiertas en seco forman una capa del material a suministrar y el material formador de matriz al evaporarse el disolvente. El producto final del procedimiento de la presente invención son partículas compuestas, como se representa en la Figura 6. La partícula compuesta tiene un núcleo que se deriva de la partícula portadora. En la superficie de la partícula portadora, hay una capa parcial o completa de material para mejorar las propiedades de flujo de la partícula portadora, por ejemplo, sílice. En el exterior de esta capa, hay una capa formada a partir de una combinación de partículas del material a suministrar y material formador de matriz.

La capa de material exterior no necesita cubrir toda la superficie de la partícula portadora. La cobertura del área superficial (CAS) de las partículas portadoras con la capa externa puede estar en el intervalo del 15 % al 100 %, en el intervalo del 25 % al 100 %, o en el intervalo del 35 % al 100 %. En algunas realizaciones, la CAS puede estar próxima al 100 % y habitualmente será deseable una CAS más alta para proporcionar la carga máxima del material a suministrar. La capa externa tiene un espesor en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , o de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 7 μm , o de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 5 μm . El material a suministrar puede ser cualquier material adecuado. En algunas realizaciones, el material a suministrar es un material que presenta poca solubilidad en agua. Materiales ejemplares son ingredientes farmacéuticos activos (IFA), suplementos nutricionales, vitaminas, minerales u otros productos que se pueden ingerir. Los ejemplos de IFA incluyen fenofibrato, griseofulvina, ibuprofeno, itraconazol, naproxeno, sulfametoxazol, fenilbutazona, azodicarbonamida, danazol, albendazol, nifedipina, cilostazol, ketoconazol, budenosida, lovirida, glimepirida, bifenil dimetil dicarboxilato, digitoxina, paclitaxel, acetato de prednisolona, acetato de hidrocortisona y cualquier mezcla adecuada de los mismos.

La presente invención puede incluir una etapa opcional de recubrimiento adicional de las partículas compuestas con

una capa opcional para la protección, la cohesión reducida de partículas y/o la liberación controlada. Se puede usar cualquier procedimiento y/o material convencional en la presente invención para recubrir las partículas compuestas con esta capa opcional, si se desea. La capa opcional puede tener un espesor en el intervalo de 1 µm a 5 µm, o de 1 µm a 3 µm.

5 Las partículas compuestas pueden liberar rápidamente el material a suministrar de la partícula. Una dispersión de las partículas compuestas puede evaluarse mediante la medición del tamaño de partículas dispersas en un disolvente. Por ejemplo, se añadieron 100 mg de partículas compuestas a 8 ml de agua DI en un vial. El vial se mezcló suavemente agitando a mano durante 30 segundos. A continuación se dejó que el vial permaneciera en reposo durante 2 minutos. La distribución del tamaño de las partículas en la solución se midió mediante difracción láser. Las partículas compuestas pueden liberar al menos el 90 % de las partículas que contienen el material a suministrar en 10 minutos, preferiblemente en 5 minutos, y lo más preferiblemente en 2 minutos.

15 Las partículas compuestas de la invención están diseñadas para suministrar materiales que se pueden ingerir tales como ingredientes farmacéuticos activos (IFA), suplementos nutricionales, vitaminas u otros materiales que se pueden ingerir y sus mezclas. Las partículas compuestas se pueden usar como tales o se pueden formular en cualquier forma de dosificación adecuada, como comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, masticables, bolsas o bolsitas, comprimidos o pastillas de desintegración oral, obleas, y píldoras. Las partículas compuestas también pueden incorporarse en otros materiales que se pueden ingerir, tales como geles o gomas de mascar.

20 La invención se puede poner en práctica con una amplia variedad de sustancias farmacológicas. La sustancia farmacológica preferiblemente está presente en una forma esencialmente pura. La sustancia farmacológica puede ser poco soluble y debe ser soluble en al menos un medio líquido. Por "poco soluble" se entiende que la sustancia farmacológica tiene una solubilidad en un medio acuoso de menos de aproximadamente 10 mg/ml, y preferiblemente de menos de aproximadamente 1 mg/ml.

30 La sustancia farmacológica adecuada se puede seleccionar de una variedad de clases conocidas de fármacos que incluyen, por ejemplo, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluidas penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, productos y sustitutos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, corticoides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imagen, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina paratiroidea y bifosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (incluidos los esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas. Las sustancias farmacológicas preferidas incluyen aquellas destinadas a la administración oral. Puede encontrar una descripción de estas clases de medicamentos y una lista de especies dentro de cada clase en Martindale, Extra Pharmacopeia, vigésima novena edición, Pharmaceutical Press, Londres, 1989. Las sustancias farmacológicas están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica.

45 Las partículas compuestas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente el 0,01 al 50 % en peso; o, del 0,1 al 40 % en peso de material activo o a suministrar, aproximadamente el 0,5-4 % en peso de material formador de matriz, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 0,3 % en peso de tensioactivo, aproximadamente el 1,0-3,0 % en peso de material fluidificante y aproximadamente el 68-91 % en peso de material portador.

50 Ejemplos

Ejemplo 1

Almidón de patata (PS), un material portador, se recubrió en seco con nanopartículas de sílice (CAB-O-SIL® M5P, una sílice hidrófila, y Aerosil R972P, una sílice hidrófoba). Las distribuciones del tamaño de partícula de los materiales portadores se midieron mediante difracción láser a una presión de dispersión de 0,5 bar (50 kPa) (Helos, Sympathec). La distribución del tamaño de partícula de las partículas portadoras se muestra en la Figura 7. Los materiales de partida utilizados en este y los siguientes ejemplos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Materiales de recubrimiento en seco

Material	Nombre comercial	Fabricante	Diámetro medio Sauter
Almidón de patata (PS)	-	Bob's Red Mill	28 µm
Almidón de maíz (CS)	-	Argo	14 µm
Lactosa	GranuLac 200, GranuLac 230	Meggle	20 µm, 14 µm
Sílice pirógena (hidrófila)	CAB-O-SIL® M5P	Cabot Corporation	~15 nm
Sílice pirógena (hidrófoba)	Aerosil R972P	Evonik	~25 nm

El polvo de almidón de patata se mezcló homogéneamente con nanopartículas de sílice en un mezclador en V (Blend Master de Patterson Kelley). El mezclador en V se hizo funcionar a un nivel de llenado de aproximadamente el 40 % con una velocidad de 27 rpm durante 5 minutos. El recubrimiento en seco se realizó en un procedimiento de recubrimiento por impacto asistido magnéticamente (MAIC) o en un Comil. El dispositivo para MAIC fue construido por los inventores. Se introdujeron 30 g de almidón de patata y nanopartículas de sílice al dispositivo, que tenía una relación de imán a polvo de 2:1 con un voltaje de aproximadamente 36 V, 36 Hz durante 10 minutos.

Con respecto al Comil, era un U3 QUADRO COMIL (Quadro) con un tamaño de tamiz de 457 μm . El impulsor se redondeó con una velocidad de rotación de 2600 rpm. Se introdujeron 30 g de almidón de patata y nanopartículas de sílice al Comil a una velocidad de alimentación de 20 g/min con un alimentador de tornillo. El recubrimiento en seco con Comil fue solo para una pasada.

Se midieron las propiedades de flujo de las partículas portadoras recubiertas en seco. El coeficiente de función de flujo (CFF) se midió con un Powometer Rheometer FT4 de Freeman Technology. El ángulo de reposo (AdR) se midió con un medidor de polvo de Hosokawa. Se determinó que el 0,17 % de M5P en almidón de patata puede estar relacionado con una cobertura de área superficial teórica (CAS) del 100 %. Las propiedades de flujo del almidón de patata con recubrimiento en seco se dan en la Tabla 2.

Tabla 2 - Propiedades de flujo de partículas portadoras con recubrimiento en seco

Contenido de sílice M5P (%)	Procedimiento de recubrimiento	Densidad aparente (g/cc)	CFF	Ángulo de reposo (°)
0	--	0,63	3	--
0,1	Comil	0,87	> 10	29,2
0,17		0,85	> 10	29,1
1		0,73	8	32,3
0,1	MAIC	0,89	> 10	28,3
0,17		0,89	> 10	28,8
1		0,81	> 10	29,2

Tanto el MAIC como el Comil produjeron excelentes propiedades de flujo para el almidón de patata. La superficie del PS está cubierta homogéneamente con nanosílice (Figuras 8A-8B). Un mayor contenido de sílice brinda una mejor cobertura de la superficie del PS (Figura 8A con el 1 % de M5P vs. Figura 8B con el 0,17 % de sílice).

Ejemplo 2

El almidón de maíz (CS), un material portador, se recubrió en seco con nanopartículas de sílice (CAB-O-SIL® M5P, una sílice hidrófila). El tamaño de la partícula portadora y el tamaño de partícula de nanosílice se dan en la Tabla 1.

El polvo de almidón de maíz se mezcló homogéneamente con nanopartículas de sílice en un mezclador en V (Blend Master de Patterson Kelley). El mezclador en V se hizo funcionar a un nivel de llenado de aproximadamente el 40 % con una velocidad de 27 rpm durante 5 minutos. El recubrimiento en seco se llevó a cabo en un Comil. El Comil era un U3 QUADRO COMIL (Quadro) con un tamaño de tamiz de 457 μm y 152 μm . El impulsor se redondeó con una velocidad de rotación de 1300 rpm. La mezcla de almidón de maíz y nanopartículas de sílice se introdujo al Comil a una velocidad de alimentación de 5 g/min o 10 g/min con un alimentador de tornillo. El recubrimiento en seco con Comil se realizó durante una o dos pasadas. Las propiedades de flujo del almidón de maíz con recubrimiento en seco se dan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Propiedades de flujo de partículas portadoras con recubrimiento en seco

Contenido de sílice M5P	Velocidad del impulsor	Tamaño de malla	Velocidad de alimentación	Pasada n.º	AdR* [°]
Almidón de maíz sin recubrimiento					66,5
0,1 %	1300 rpm	457 μm	~10 g/min	2 pasadas	52,4
0,56 %	1300 rpm	457 μm	~10 g/min	2 pasadas	41,4
1,12 %	1300 rpm	457 μm	~10 g/min	2 pasadas	40,5
0,56 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	1 pasada	41,1
0,56 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	2 pasadas	40,7
1,12 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	1 pasada	42,8
1,12 %	1300 rpm	152 μm	~5 g/min	2 pasadas	41,1

Ejemplo 3

El almidón de maíz (CS), un material portador, se recubrió en seco con nanopartículas de sílice (CAB-O-SIL® M5P, una sílice hidrófila). El tamaño de partícula portadora y el tamaño de partícula de nano sílice se dan en la Tabla 1.

El polvo de almidón de maíz se mezcló homogéneamente con nanopartículas de sílice en un mezclador en V (Blend Master de Patterson Kelley). El mezclador en V se hizo funcionar a un nivel de llenado de aproximadamente el 40 % con una velocidad de 27 rpm durante 5 minutos. El recubrimiento en seco se llevó a cabo en un LabRam (Resodyn Acoustic Mixers, Inc). El recubrimiento en seco con el LabRam se realizó con 50 g de una mezcla de partículas portadoras y nanopartículas de sílice en un LabRam con un volumen del recipiente de 500 ml. El nivel de llenado es de aproximadamente el 15 %. Las condiciones de operación de LabRam y las propiedades de flujo del almidón de maíz recubierto en seco se muestran en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4 - Recubrimiento en seco de almidón de maíz

Contenido de sílice M5P	Intensidad	Aceleración [G]	Tiempo	AdR [°]	Densidad aparente	CFF
0,1 %	70 %	72	5 min	48,6		
0,25 %	70 %	72	5 min	42,1		
0,56 %	70 %	72	5 min	40,8		
1,12 %	70 %	72	5 min	41,6		
0,56 %	70 %	72	5 min	40,8	0,705 g/cm ³	> 10
0,56 %	50 %	55	5 min	42,3		
0,56 %	100 %	102	5 min	37,9		
0,56 %	70 %	72	10 min	41,2		

El tamaño del lote y la intensidad de LabRam (a la misma aceleración) pueden afectar al AdR. Se observó que el aumento de ambos da lugar a la reducción del AdR (mejores propiedades de flujo). Véase la Tabla 5. Las intensidades más altas dan lugar a colisiones más intensas/mayor tensión de corte entre el hospedador y las partículas del huésped, lo que mejora la calidad del recubrimiento. El uso de un tamaño de lote más grande podría mejorar las propiedades de flujo porque habría más colisiones entre partículas durante el mismo período de tiempo.

Tabla 5 - Recubrimiento en seco de almidón de maíz

Tamaño del lote	Nivel de llenado	Intensidad	Aceleración [G]	Tiempo	AdR [°]
50 gramos	15 %	70 %	72	10 min	41,2
150 g *	45 %	100 %	71	10 min	34,5

Ejemplo 4

La lactosa (GranuLac 200), un material portador, se recubrió en seco con nanopartículas de sílice (CAB-O-SIL® M5P, una sílice hidrófila). El tamaño de partícula portadora y el tamaño de partícula de nano sílice se dan en la Tabla 1.

El polvo de lactosa se mezcló homogéneamente con nanopartículas de sílice en un mezclador en V (Blend Master de Patterson Kelley). El mezclador en V se hizo funcionar a un nivel de llenado de aproximadamente el 40 % con una velocidad de 27 rpm durante 5 minutos. El recubrimiento en seco se llevó a cabo en un LabRam (Resodyn Acoustic Mixers, Inc). El recubrimiento en seco con el LabRam se realizó con 150 g de una mezcla de partículas portadoras y nanopartículas de sílice en un LabRam. Las condiciones de operación de LabRam y las propiedades de flujo del almidón de maíz recubierto en seco se dan en la Tabla 6.

Tabla 6 - Recubrimiento en seco de almidón de maíz

Lactosa	Contenido de sílice M5P	Tiempo	Intensidad/aceleración	CFF	¿Es fluidificable?
GranuLac 200	-	-	-	2,5	No
GranuLac 200	1 %	10 min	100 %/68 G	5,2	Sí
GranuLac 200	1,5 %	10 min	100 %/68 G	6,0	Sí
GranuLac 230	1 %	10 min	100 %/68 G	4,7	No

Ejemplo 5

El material de fenofibrato recibido se molió previamente en un molino de energía fluida (Micronizer, Sturtevant, Hanover, MA) para reducir el tamaño de partícula de IFA inicial para la molienda de medios húmedos. En el molino de energía fluida, las partículas se aceleraron por un flujo de aire comprimido y debido a los impactos de partículas sobre partículas, así como a las colisiones con la pared de la cámara de molienda, las partículas se rompen en fragmentos más finos. En los experimentos, la presión de molienda se ajustó a 40 psi (275 kPa) y se realizó a una velocidad de alimentación de aproximadamente 12 g/min usando un alimentador de tornillo. Después de la molienda de energía fluida, el tamaño de partícula de fenofibrato se redujo a $d_{50} = 16 \mu\text{m}$ y $d_{90} = 29 \mu\text{m}$. Algunos de los materiales utilizados en este y los siguientes ejemplos se enumeran en la Tabla 7.

Tabla 7 - Materiales para la molienda de medios agitados en húmedo

Material	Abreviatura	Función	Fabricante
Fenofibrato	FNB	IFA	Jai Radhe Sales, Ahmedabad, India
Agua desionizada	agua DI	Medio de dispersión	-
Hidroxipropilmetilcelulosa E3	HPMC E3	Estabilizador polimérico	Dow Chemicals
Dodecil sulfato de sodio	SDS	Estabilizador de tensioactivo, agente humectante	Fisher Scientific
D-manitol	-	Matrix ex	Acros Organics

Ejemplo 6

5 La molienda de fenofibrato con agitación húmeda se realizó en un molino de recirculación MicroCer (Netzsch, Exton, PA) que estaba equipado con un rotor de pasador. La cámara de molienda tenía un volumen de 80 ml y está recubierta con circonia. Tanto la cámara de molienda como el recipiente agitado se conectaron a un dispositivo de enfriamiento externo (M1-.25A-11HFX, Advantage, Greenwood, IN) para disipar el calor generado durante el procedimiento de molienda. La circonia se estabilizó con itrio, que funciona como medio de molienda. El tamaño del medio de molienda era de 400 µm y tenía un volumen de 50 ml. La velocidad de rotación del agitador fue de 3200 rpm (~11,4 m/s). La temperatura de funcionamiento fue inferior a 35 °C.

15 Para preparar las suspensiones de molienda, todos los materiales formadores de matriz se disolvieron en el agua DI antes de que se añadiera el polvo de IFA bajo una mezcla de cizallamiento intenso. La mezcla de cizallamiento se continuó durante 15 minutos para humedecer y homogeneizar completamente la muestra. Dependiendo de la cantidad de formación de espuma, la muestra se puso en el refrigerador durante un período de tiempo para reducir la espuma. Se añadió manitol a la suspensión de IFA después de la molienda y se mezcló durante otros 10 minutos en los medios de molienda hasta que se disolvió por completo.

20 El tamaño de nanopartículas de IFA se midió con difracción láser (LS 13 320, Coulter Beckman) después de que la muestra se diluyara con agua DI en dos puntos de tiempo: justo después de la molienda y después de 2 días (2-d) de reposo de la suspensión a temperatura ambiente.

Tabla 8 - Tamaño de nanopartículas de IFA después de la molienda de medios agitados en húmedo

FNB (p/v)	HPMC - E3 [vs. FNB]	SDS [vs. FNB]	Manitol [vs. FNB]	Tiempo de molienda	Tamaño de partícula (después de la molienda)		Tamaño de partícula (después de 2 días a temperatura ambiente)	
					d50	d90	d50	d90
30 %	5 %	0,75 %	-	6 min	827 nm	2524 nm	891 nm	2452 nm
20 %	5 %	0,75 %	-	10 min	497 nm	1602 nm	N/D	N/D
10 %	25 %	0,75 %	-	2 h	157 nm	235 nm	158 nm	326 nm
10 %	10 %	0,75 %	-	2 h	163 nm	351 nm	159 nm	385 nm
20 %	5 %	0,75 %	-	2 h	163 nm	352 nm	186 nm	423 nm
20 %	5 % de PVP	0,75 %	-	2 h	263 nm	745 nm	754 nm	1843 nm
20 %	25 %	5 %	-	2,5 h	163 nm	260 nm	268 nm	645 nm
20 %	5 %	0,75 %	50 %	2 h	166 nm	347 nm	168 nm	330 nm
30 %	5 %	0,75 %	50 %	2 h	171 nm	382 nm	171 nm	369 nm
30 %	10 %	0,75 %	-	2 h	160 nm	248 nm	173 nm	401 nm

25

Ejemplo 7

Este ejemplo demuestra un procedimiento para identificar los materiales formadores de matriz apropiados y sus concentraciones. Todos los experimentos de precipitación se realizaron a temperatura ambiente. Se disolvió FNB en acetona o Et-OH para formar una solución transparente. Los materiales formadores de matriz se disolvieron en agua DI por agitación. La concentración de polímero o tensioactivo se modificó entre el 10, 25 y 50 % (p/p) con respecto a FNB. La solución del fármaco se añadió a la fase acuosa rápidamente durante la sonicación. La duración de la sonicación fue de 1 minuto, incluido el tiempo inicial de adición de disolvente. Después de la precipitación, la suspensión se almacenó a temperatura ambiente durante 2 días. Las suspensiones que se asentaron después de 2 días se descartaron y las suspensiones que aún estaban suspendidas se prepararon para el análisis de tamaño. Antes de dimensionar las suspensiones se mezclaron durante 1 minuto en un mezclador de vórtex o un agitador magnético. El tamaño se midió en el analizador de tamaños por difracción láser LS 13-320. La concentración final del fármaco en la suspensión fue del 0,32 % (p/v).

40

Ejemplo 8

Este ejemplo demuestra el uso de la mezcla en T para realizar la nanosuspensión de IFA. Algunos materiales que se usaron para esto y algunos ejemplos siguientes se enumeran en la Tabla 9.

5

Tabla 9 - Materiales utilizados para la mezcla en T

Materiales	Abreviatura	Función	Fabricante
Fenofibrato	FNB	IFA	Jai Radhe Sales, Ahmedabad, India
Agua desionizada	agua DI	Antidisolvente	-
Acetona	Ace	disolvente	Sigma Aldrich
Etanol	Et-OH	disolvente	Sigma Aldrich
Hidroxipropilmetilcelulosa E3 (Methocel E3 premium LV)	HPMC E3	Estabilizador polimérico	Dow Chemicals
Hidroxipropil celulosa SL	HPC-SL	Estabilizador polimérico	Nisso America Inc.
Dodecil sulfato de sodio	SDS	Estabilizador de tensioactivo, agente humectante	Sigma Aldrich
Pluronic F-68	P-68	Estabilizador de tensioactivo polimérico	Sigma Aldrich
Pluronic F-127	P-127	Estabilizador de tensioactivo polimérico	Sigma Aldrich
Polisorbato-80	Tween-80	Tensioactivo no iónico	Sigma Aldrich
Bromuro de hexadeciltrimetilamonio	CTAB	Tensioactivo catiónico	Sigma Aldrich
Alginato de sodio (grado alimenticio)	Na-Alg	Polisacárido aniónico	N/D

El mezclador en T se preparó a partir de un cilindro de Delrin con una ID de 2 pulgadas (diámetro interno) por 2 pulgadas (51 x 51 mm) de longitud. El cilindro de Delrin fue comprado en McMaster Carr (Santa Fe Springs, CA). Se perforaron dos orificios en el costado del cilindro para hacer entradas para las corrientes de antidisolvente y disolvente. Ambas entradas tienen un diámetro exterior de 0,0787 pulgadas (2 mm). También se perforó una salida del mezclador en T de 0,1875 pulgadas (5 mm) de diámetro externo para la corriente de salida de la suspensión precipitada. Se perforó otro orificio con un diámetro de 0,5 pulgadas (12,5 mm) en la parte superior del mezclador en T para la sonda de sonicación. No se utilizó sellado específico para la sonda ultrasónica. La abertura del mezclador en T se diseñó para adaptarse a la sonda de ultrasonido con el fin de garantizar un contacto óptimo de la boquilla de fluido.

Las soluciones orgánicas y antidisolventes se bombearon a ~16,5-17 y ~55,1-52 ml/min en el mezclador en T, respectivamente, usando bombas de HPLC (Laballiance Model CP). Las direcciones de flujo se representan en la Figura 5. La temperatura del antidisolvente se mantuvo a 1 °C y la solución orgánica estaba a temperatura ambiente. Según la bibliografía, se encuentra que una reducción en la temperatura del antidisolvente disminuye la solubilidad en equilibrio del fármaco en solución, lo que aumenta la cantidad de sobresaturación. A medida que aumenta la sobresaturación, aumenta la velocidad de nucleación y disminuye el tamaño de partícula. El tamaño total del lote fue de 80 ml. Entre los 80 ml de suspensión, 10 ml correspondían al disolvente y 70 ml era antidisolvente. Antes de la precipitación, se pusieron 20 ml de antidisolvente en el baño de recogida para inactivarla y los otros 50 ml se bombearon a través del mezclador en T. La cámara de recogida se mantuvo en el baño de sonicación y la sonicación continuó durante el experimento de mezcla en T. Después de la precipitación, la suspensión se filtró con un filtro de 25 µm para eliminar los trozos que se observaron durante la precipitación. La suspensión se almacenó a temperatura ambiente durante 2 días y se dimensionó mediante difracción láser. La concentración final del fármaco en la suspensión fue del 0,32 %, incluida la pérdida de sólidos.

Las suspensiones de FNB producidas usando el mezclador en T pueden dividirse en tres grupos; suspensiones completamente estables, suspensiones medio estables y suspensiones inestables. Las suspensiones completamente estables no muestran ningún aumento en el tamaño de partícula después del almacenamiento durante 2 días a temperatura ambiente. Las suspensiones medio estables muestran un crecimiento del tamaño de partícula de FNB dentro de los primeros 10 minutos después de la formación. Las suspensiones inestables se aglomeran inmediatamente.

Tabla 10 - Nanosuspensión de IFA completamente estable

Disolvente y Formulación	Después de la formación			Después de 2 días (temperatura ambiente)		
	d10	d50	d90	d10	d50	d90
Acetona; HPMC, 25 % + SDS, 25 %	0,310	0,800	2,345	0,313	0,844	2,41
Acetona; HPMC, 25 % + P-68, 50 %	0,335	1,016	2,40	0,334	1,015	2,32
EtOH; HPC-SL, 25 % + Na-Alg, 50 %	0,335	1,206	3,36	0,344	1,273	3,97

40

Tabla 11 - Nanosuspensión de IFA medio estable

Disolvente y formulación	Después de la formación			Después de 10 min			Después de 2 días (temperatura ambiente)		
	D10	D50	D90	D10	D50	D90	D10	D50	D90
Acetona; HPMC, 25 % + Alg, 50 %	0,495	1,61	3,85	1,50	2,53	5,0	1,48	2,54	5,33
EtOH; HPC-SL, 25 % + P-68, 10 %	0,199	0,393	2,73	0,310	3,407	6,70	0,274	3,08	5,52

Ejemplo 9

- 5 En este ejemplo, la carga de fármaco (FNB) en la suspensión se modificó del 0,32 % (p/v) al 4 % (p/v) en una mezcla en T, para demostrar los efectos sobre la estabilidad de la suspensión. Las suspensiones (a los 10 minutos y 2 días después de la mezcla en T) se centrifugaron a 20.000 rpm durante 0,5 horas o 10.000 rpm durante 1 hora en la centrífuga Sorvall RC28S (Dupont Instruments-Sorvall Miami, FL) para eliminar el disolvente orgánico de la suspensión. Se descartó un gran volumen de sobrenadante. Los sólidos se resuspendieron mezclándolos suavemente con una pipeta en el sobrenadante restante. De esta manera, la concentración de FNB aumentó del ~1 %-4 % al ~10-27 % (p/v).

Los resultados de estabilidad para las suspensiones se dan en la Tabla 12.

Tabla 12 - Carga de fármacos y estabilidad de la nanosuspensión de IFA

Carga de fármacos	Polímero	Tensioactivo	Contenido sólido total	Pérdida de sólidos, % vs. TS	PSD t ~10m		PSD t ~2d	
					d50	d90	d50	d90
0,32 %	HPMC-25 %	SDS-10 %	0,35 g	3,73	1,275	2,60	1,28	2,83
1 %	HPMC-25 %	SDS-10 %	1,08 g	18,24	0,803	3,558	1,089	5,145
0,32 %	HPMC-25 %	P-68-50 %	0,35 g	1,14	0,457	1,855	0,445	1,705
1 %	HPMC-25 %	P-68-50 %	1,4 g	6,50	1,192	3,015	1,211	3,299
2 %	HPMC-25 %	P-68-50 %	2,8 g	5,07	0,669	1,833	0,640	1,826
4 %	HPMC-25 %	P-68-50 %	5,6 g	9,66	2,403	10,07	2,511	10,84

Se hicieron varias observaciones interesantes a partir de este ejemplo. Se pueden producir cargas de fármacos de hasta el 4 % en el mezclador en T usando HPMC y P-68 como materiales formadores de matriz y acetona como disolvente. Sin embargo, un aumento en la carga de fármacos resulta en un aumento en el tamaño de nanopartículas de IFA porque las suspensiones más concentradas son más difíciles de estabilizar (mayor frecuencia de colisión). Además, una mayor carga de fármacos necesita una mayor concentración de materiales formadores de matriz, lo que da lugar a un aumento de la viscosidad del antidisolvente. La carga del fármaco se puede aumentar hasta un 27 % mediante centrifugación y resuspensión sin ningún cambio significativo en el tamaño de partícula.

Ejemplo 10

En este ejemplo, se usó un procedimiento de emulsión por fusión para producir la suspensión. El procedimiento de emulsión por fusión se muestra en la Figura 4 e involucró las siguientes etapas:

- 1) Las partículas de fármaco micronizadas y el estabilizador se dispersan en agua y la suspensión se calienta a temperaturas superiores al punto de fusión del fármaco. Para garantizar la fusión completa y reducir la viscosidad de la masa fundida, se utilizaron temperaturas de al menos 10 °C por encima del punto de fusión del fármaco. Se usó agitación suave con un agitador magnético durante el procedimiento de calentamiento.
- 2) La emulsión se realizó con una sonda ultrasónica (Vibra Cell VC 750, Sonics & Materials, Inc., Newtown, CT) para diferentes tiempos y a diferentes intensidades. Durante la etapa de emulsificación, las muestras se mantuvieron a temperaturas elevadas (10-15 °C + Tm) para evitar la solidificación de la masa fundida.
- 3) El enfriamiento rápido de la emulsión caliente en un baño termostático a 4 °C (NESLAB TRE 10, Thermo Electron Corporation, Newington, NH) a temperaturas inferiores a 10 °C da lugar a una solidificación de las partículas del fármaco. El resultado final es una nanosuspensión de FNB. Después de enfriar, la distribución del tamaño de partícula se midió mediante difracción láser (LS-13320, Coulter Beckman). Este ejemplo utiliza un volumen de suspensión de 50 ml y la amplitud de sonicación es del 100 % (~95 W).

Tabla 13 - Materiales utilizados para la emulsión por fusión

Estabilizadores usados	Abreviatura	Función	Fabricante
Pluronic F-68	P68	tensioactivo polimérico	Sigma Aldrich
Pluronic F-127	P127	tensioactivo polimérico	Sigma Aldrich
Polisorbato-80	Tween 80	tensioactivo no iónico	Sigma Aldrich
Alcohol de polivinilo	PVA	polímero	Sigma Aldrich
Polivinilpirrolidona K30	PVP-K30	polímero	Sigma Aldrich
Polivinilpirrolidona K360	PVP-K360	polímero	Sigma Aldrich

Se investigaron y evaluaron diferentes estabilizadores y concentraciones de estabilizadores en función de los tamaños de partícula después de la formación. La estabilización contra la coalescencia de gotas y la aglomeración de partículas necesarias para obtener partículas de fármaco en el intervalo de tamaño deseado. El tamaño de nanopartículas de IFA se muestra en la Figura 9.

Cuando se aumentó la carga del fármaco de la suspensión, su efecto sobre el tamaño promedio de partícula se presenta en la Figura 10, medido cuando estaba presente el tensioactivo P-127.

Ejemplo 11

En este ejemplo, se usó un recubrimiento en lecho fluido (RLF) para recubrir las partículas portadoras con una nanosuspensión de IFA. El aparato para este ejemplo fue un MiniGlatt 9550 con una boquilla de pulverización superior. La presión de atomización fue de 0,8-1,0 bar (80-100 kPa). El caudal fue de 1,4-1,6 cfm (0,65-0,75 l/s) para PS; 0,8-1,2 cfm (0,37-0,56 l/s) para CS y GranuLac 200; y 3,4-3,6 cfm (1,60-1,70 l/s) para Pharmatose. La velocidad de pulverización fue de 0,25-1,5 ml/min. La temperatura de entrada se mantuvo a 68 °C. La humedad máxima del lecho fue < 40 % para PS/CS; y < 25 % para la lactosa. La masa del lecho utilizada fue de 150 g.

Ejemplo 12

En este ejemplo, se añadió una cierta cantidad de manitol (50 % con respecto a FNB) y SDS (5 % con respecto a FNB) a la nanosuspensión de IFA antes del recubrimiento del lecho fluido. Para mejorar la estabilidad de la nanosuspensión de IFA, el procedimiento de molienda se realizó a bajas concentraciones de SDS (SDS al 0,75 % con respecto a FNB). Justo antes de poner la nanosuspensión de IFA en RLF, la otra porción más grande del SDS y el manitol se añadieron a la nanosuspensión de IFA. La nanosuspensión de IFA se homogeneizó bajo cizallamiento hasta que ambos excipientes se disolvieron por completo en el medio de dispersión.

Las partículas portadoras recubiertas en seco, durante el recubrimiento del lecho fluido, pueden aglomerarse. La presente invención usa la relación de aglomeración (RA) para cuantificar el grado de aglomeración de partículas portadoras durante el recubrimiento en lecho fluido (RLF). Se define como el área bajo la curva de distribución del tamaño de partícula de las partículas recubiertas de lecho fluido después de restar el área que cae bajo la curva de distribución del tamaño de partícula de las mismas partículas medida antes de la etapa de recubrimiento del lecho fluido. La relación de aglomeración, por ejemplo, puede estar representada por el área A en la Figura 36.

Los resultados del uso de dichas nanosuspensiones de IFA se dan en la Tabla 14. Las referencias usadas en ejemplos posteriores se dan en la columna más a la izquierda de la Tabla 14.

Tabla 14 - Recubrimiento de lecho fluido usando nanosuspensión de IFA con SDS/manitol agregado

Exp.	Suspensiones de lecho fluido					RA	Ensayo	Comentarios
	FNB	HPMC	SDS	Manitol	~d50			
PS-70	20 %	5 %	0,75 %	-	165 nm	5,7 %	13,5 %	utilizado para el 1 ^{er} estudio animal
PS-72	20 %	5 %	0,75 %	50 %	165 nm	83 %	11,9 %	con manitol
PS-74	10 %	-	20 % P-68	-	740 nm	62 %	8,2 %	de la emulsión por fusión
PS-75	20 %	5 %	0,75 %	-	165 nm	37 %	13,1 %	igual que PS-70
PS-76	20 %	5 %	0,75 %	-	500 nm	6 %	13,5 %	tamaños de partícula más grandes
PS-77	30 %	5 %	0,75 %	-	830 nm	9,8 %	17,6 %	tamaños de partícula más grandes
PS-80	20 %	5 %	0,75 %	-	165 nm	50,9 %	13 %	humedades más altas (hasta ~67 %)
PS-82	20 %	5 % de PVP	0,75 %	-	~300 nm	5,3 %	14,5 %	con PVP como polímero

(continuación)

Exp.	Suspensiones de lecho fluido					RA	Ensayo	Comentarios
	FNB	HPMC	SDS	Manitol	~d50			
CS-83	20 %	5 %	0,75 %	-	165 nm	63,3 %	29,6 %	mayor carga de fármacos
CS-84	20 %	5 %	0,75 %	50 %	165 nm	39,2 %	11,2 %	
L-85	20 %	5 %	0,75 %	50 %	165 nm	22,7 %	15,6 %	recubrimiento en seco con R972P
L-86	20 %	5 %	0,75 %	50 %	165 nm	28,4 %	13,3 %	
L-87	30 %	5 %	0,75 %	50 %	170 nm	26,9 %	14,3 %	
L-88	20 %	25 %	5 %	-	~200 nm	37 %	15,3 %	redispersión completa
L-89	30 %	10 %	5 %	50 %	165 nm	25,6 %	14,2 %	redispersión completa, disolución rápida
L-91	30 %	10 %	5 %	50 %	170 nm	31,8 %	14,7 %	partículas portadoras más grandes*
L-92	~10 %	25 %	50 % P-68	-	~1,1 µm	12,4 %	5,8 %	suspensión de LASP con P-68
L-93	30 %	10 %	5 %	-	210 nm	24,5 %	15,6 %	
L-94	14,8 %	20 %	8 %	50 %	~3 µm	7,2 %	11,6 %	suspensión de LASP con SDS

* Para L-91 se utilizó un tamaño de partícula de soporte más grande. La distribución del tamaño del material portador inicial (farmatosa) se da en la Figura 27. Las partículas se fluidizaron sin recubrimiento en seco.

Las imágenes SEM de dos polvos compuestos diferentes se dan en la Figura 11 y 12A-12B. En la Figura 11, se muestran partículas recubiertas de almidón de patata (PS). La superficie del PS se cubrió con una capa de partículas de IFA incrustadas en una matriz polimérica. Las partículas de PS estaban disponibles como partículas individuales, lo que está en concordancia con la relación de aglomeración medida de solo el 5,7 %. Además de las partículas de PS, en la muestra se pueden ver algunas partículas esféricas pulverizadas más finas.

En las Figuras 12A-12B, se presentan las partículas de lactosa recubiertas. En la Figura 12A se ofrece una visión general de la morfología de la muestra. La amplia distribución del tamaño y la forma irregular de la lactosa son claramente visibles. También se pueden encontrar aglomerados de las partículas portadoras en la muestra. La Figura 12B es una vista más cercana de la superficie de lactosa después del recubrimiento en lecho fluidizado. Una capa de recubrimiento homogénea que consiste en partículas de FNB de tamaño nanométrico rodea la partícula de lactosa. El tamaño de las partículas de FNB está en concordancia con los tamaños medidos en la nanosuspensión, lo que confirma que no se produjo un crecimiento significativo de las partículas durante la pulverización en el lecho fluido.

Ejemplo 13

En este ejemplo, se demostraron los efectos de la carga de polímeros sobre el recubrimiento en lecho fluido (RLF). Durante el RLF, puede ocurrir aglomeración de las partículas portadoras. En la Figura 13, se da la relación de aglomeración en función de la carga de polímero (en el presente documento HPMC de la suspensión de molienda). Incluso sin aglomeración de las partículas portadoras, existe una relación de aglomeración mínima de aproximadamente el 5 %, que es causada por una pérdida de partículas finas a través del filtro del aparato de RLF, cambiando así la distribución de tamaños a tamaños más grandes.

Por encima de una carga limitante de polímero, se produce la aglomeración de las partículas portadoras. Parece que existe una dependencia lineal entre la relación de aglomeración y la carga de polímero siempre que la nanosuspensión de IFA tenga la misma concentración.

Ejemplo 14

En este ejemplo, se probó la estabilidad de la nanosuspensión de IFA después del almacenamiento a largo plazo. Las muestras de nanosuspensión de IFA se almacenaron en condiciones refrigeradas (~8 °C). Solo se realizó una mezcla suave con una pipeta para homogeneizar las muestras antes de la clasificación por tamaños. Los cambios en el tamaño de partícula se enumeran en la Tabla 15.

Tabla 15 - Estabilidad a largo plazo de la nanosuspensión de IFA

Formulación	Tamaño de partícula antes del tiempo de almacenamiento		Tiempo de almacenamiento	Tamaño de partícula después del tiempo de almacenamiento	
	d50	d90		d50	d90
20 % de FNB, 5 % de HPMC, 0,75 % de SDS, 50 % de manitol	166 nm	398 nm	8 semanas	165 nm	364 nm
30 % de FNB, 10 % de HPMC, 0,75 % de SDS	160 nm	248 nm	4 semanas	196 nm	472 nm

Ejemplo 15

- 5 En este ejemplo, se probó la estabilidad de la nanosuspensión de IFA después de la adición de manitol y SDS. La nanosuspensión de IFA, después de la molienda, tiene un 30 % de FNB, un 10 % de HPMC y un 0,75 % de SDS. Inmediatamente después de la molienda, se añadieron un 4,25 % de SDS y un 50 % de manitol a la nanosuspensión de IFA. Como se muestra en la Figura 14, el tamaño de partícula tuvo un ligero crecimiento, probablemente debido al contenido de SDS que causó que aumentara la solubilidad de FNB, lo que facilita la maduración de Ostwald y el posterior crecimiento del tamaño de partícula.

Ejemplo 16

- 15 Se realizó un estudio en animales con perros con la formulación PS-70 (polvo suelto y comprimidos). Los comprimidos de la formulación PS-70 se prepararon con la prensa Catalent ENTERPAC, Modelo: MTCM-1 con las herramientas NATOLI-12-02-3750 (cóncava estándar). Los comprimidos tienen un diámetro de 0,375 pulgadas (10 mm). La prensa se ajustó a 2500 psi (1,72 MPa) durante aproximadamente 2 segundos para comprimir el polvo compuesto en un comprimido. La masa del comprimido era de 355 mg, lo que equivale a un contenido de FNB de 48 mg. En la Figura 15, se presenta la evolución de la concentración plasmática de FNB en uno de los 6 perros. Los tres brazos de este estudio fueron: 1.) comprimido TriCore (48 mg, un comprimido comercial de fenofibrato), 2.) comprimido PS-70, 3.) polvo suelto PS-70. La tendencia observada es similar en todos los perros.

- 25 El comprimido TriCore muestra una biodisponibilidad 6 veces mayor que la de FNB micronizada, la formulación PS-70 muestra solo el doble de biodisponibilidad, que también depende menos de la forma de dosificación (comprimido o polvo suelto).

Ejemplo 17

- 30 La liberación rápida de IFA de las partículas compuestas de IFA se mostró en una prueba de disolución. La prueba de disolución se llevó a cabo utilizando un Distek serie 2100 C, USP II (procedimiento de pala). Las condiciones de la prueba de disolución fueron: el medio de fondo es una solución de SDS 25 mM; el volumen del recipiente fue de 900 ml; la temperatura fue de 37 °C; la velocidad de la pala varió de 0 a 100 rpm; el tamaño de la muestra fue de ~48 mg; siempre se cumplen las condiciones de hundimiento (solubilidad FNB/cFNB > 3). Las muestras durante y después de las pruebas de disolución se tomaron mediante muestreo manual con una jeringa y se realizó un filtrado inmediato de las muestras (tamaño de filtro de 0,45 µm). El contenido del fármaco en la muestra se determinó mediante un espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm. Este procedimiento de prueba de disolución también se usó para los Ejemplos 18-26

- 40 Algunas abreviaturas utilizadas en este y otros ejemplos: PS: Almidón de patata, Bi: Almidón de maíz, L: Lactosa, LP: polvo suelto, T: comprimido.

- 45 La partícula compuesta de IFA con almidón de patata como vehículo mostró un perfil de disolución como se muestra en la Figura 16. La PS-70-T muestra una disolución rápida a velocidades de pala más altas (100 rpm), pero un bajo rendimiento a 50 rpm.

Ejemplo 18

- 50 Este ejemplo demuestra los efectos del polímero de recubrimiento en la prueba de disolución. Como se muestra en la Figura 17. La velocidad de disolución del polvo compuesto que contiene PVP es ligeramente más lenta que la de HPMC. La razón de esto es que las nanopartículas en la suspensión de molienda no estaban tan bien estabilizadas en comparación con la formulación de HPMC. Como consecuencia, se produjo la aglomeración de las partículas de FNB y disminuyó la velocidad de disolución.

Ejemplo 19

- 55 Este ejemplo demuestra los efectos del tamaño de las nanopartículas de IFA en la disolución del comprimido. Los comprimidos se comprimieron de diferentes polvos compuestos de FNB que contenían nanopartículas de FNB de

diferentes tamaños. La presión de compresión del comprimido fue de 108 MPa con un tiempo de permanencia de 3 minutos. El diámetro del comprimido fue de ½ pulgada (12,5 mm) con una masa de ~220 mg. La velocidad de la pala en el experimento de disolución se ajustó a 100 rpm para excluir el efecto de apelmazamiento.

- 5 Los resultados de la disolución se muestran en la Figura 18. Los tamaños de nanopartículas de IFA más pequeños dieron lugar a una disolución más rápida.

Ejemplo 20

- 10 Este ejemplo compara los perfiles de disolución de partículas compuestas de griseofulvina (GF) e ibuprofeno (Ibu). El procedimiento de la presente invención se usó para generar las partículas compuestas de GF y las partículas compuestas de Ibu. Más específicamente, las partículas compuestas de GF se prepararon usando las siguientes condiciones: una nanosuspensión de GF contenía el 20 % de GF, el 5 % de HPMC y el 0,75 % de SDS. El tiempo de molienda fue de 1 hora, lo que resultó en nanopartículas con $d_{50} = 219$ nm y $d_{90} = 460$ nm. Las partículas
15 portadoras fueron almidón de patata recubierto en seco con M5P. La relación de aglomeración de las nanopartículas de IFA fue del 8 %. El medio de disolución fue una solución de SDS 18,7 mM.

- Las partículas compuestas de Ibu se prepararon usando las siguientes condiciones: la nanosuspensión de Ibu contenía el 20 % de GF, el 5 % de HPMC y el 0,75 % de SDS. El tiempo de molienda fue de 2 horas, lo que resultó
20 en nanopartículas con $d_{50} = 303$ nm y $d_{90} = 484$ nm. Las partículas portadoras eran de almidón de patata recubierto en seco con M5P. La relación de aglomeración de las nanopartículas de IFA fue del 10,2 %. El medio de disolución fue solución tampón fosfato con un pH de 7,2.

- Para ambos casos, la velocidad de la pala fue de 100 rpm y la masa de polvo fue de ~220 mg. Los perfiles de
25 disolución se muestran en la Figura 19, donde las curvas de disolución se normalizan al 100 %.

Ejemplo 21

- 30 Este ejemplo compara los perfiles de disolución de partículas compuestas de FNB usando PS o CS como partículas portadoras. La velocidad de la pala fue de 50 rpm. Los perfiles de disolución están en la Figura 20. Las partículas compuestas de IFA con almidón de maíz tienen una mayor cantidad de nanopartículas dispersas en el recipiente de disolución. Esto se debe a un tamaño de partícula más pequeño, así como a una menor densidad de CS en comparación con PS, lo que reduce el efecto de la gravedad en las partículas. Como consecuencia, el apelmazamiento fue mucho más pequeño y el efecto de "atrapar" el medicamento se redujo, pero no se eliminó por
35 completo.

Ejemplo 22

- 40 Este ejemplo compara los perfiles de disolución de partículas compuestas de FNB usando diferentes materiales de recubrimiento en seco: M5P (1,2 %, hidrófilo, L-86) y R972P (1,85 % hidrófobo, L-85). La velocidad de la pala fue de 50 rpm. Los perfiles de disolución se dan en la Figura 21. La naturaleza del material de recubrimiento en seco no afectó significativamente los perfiles de disolución. Aunque la lactosa se disolvió mucho más lentamente cuando se recubrió con sílice hidrófoba, la capa externa de polímero de IFA no se vio afectada y mostró un comportamiento de disolución similar al de los otros materiales de recubrimiento en seco.
45

Ejemplo 23

- Este ejemplo compara los perfiles de disolución de partículas compuestas de FNB usando diferentes medios de disolución: solución de SDS 25 mM y solución de HCl 0,01 M (pH ~2) con SDS 25 mM. Los perfiles de disolución se dan en la Figura 22. La reducción del valor de pH no afectó el comportamiento de disolución. Este resultado era esperado ya que FNB es un compuesto no iónico. El primer punto de muestreo después de 1 minuto fluctuó porque el polvo aún no está distribuido homogéneamente en el recipiente de disolución.
50

Ejemplo 24

- 55 Este ejemplo compara los perfiles de disolución de partículas compuestas de FNB usando diferentes concentraciones de polímero como material formador de matriz: 10 % y 25 % de HPMC. En este caso las partículas compuestas FNB L-88 usaron una suspensión pulverizada: un 25 % de HPMC, un 5 % de SDS; y las partículas compuestas de FNB L-93 usaron una suspensión pulverizada: un 10 % de HPMC, y un 5 % de SDS. Los perfiles de disolución se dan en la Figura 23. Cargas de polímero más altas disminuyeron la velocidad de disolución. Se necesitaron tiempos más largos para disolver la película de polímero más gruesa y liberar las nanopartículas de IFA.
60

Ejemplo 25

- 65 Este ejemplo demuestra la influencia del manitol en los perfiles de disolución de partículas compuestas de FNB. Los perfiles de disolución se dan en la Figura 24. Los perfiles de disolución son similares con o sin manitol. Sin embargo,

esto puede deberse a que la formulación sin manitol (L-93) ya muestra una disolución instantánea debido a su alto contenido de SDS (5 %) y bajo contenido de polímero (10 %).

Ejemplo 26

5 Este ejemplo demuestra la influencia del tamaño de partícula portadora en los perfiles de disolución de partículas compuestas de FNB. Los dos tipos de partículas portadoras son: Farmatosa: d10 = 43,7 µm, d50 = 112,0 µm, d90 = 198,1 µm; y GranuLac 200: d10 = 4,2 µm, d50 = 28,9 µm, d90 = 99,3 µm. Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 25. Los perfiles de disolución son similares entre partículas portadoras grandes y finas. Sin embargo, las partículas compuestas de IFA con tamaños de partículas portadoras finas muestran un mejor rendimiento para la redispersión.

Ejemplo 27

15 Este ejemplo demuestra la homogeneidad de las partículas compuestas de IFA (L-89). Las partículas compuestas L-89 se separaron en dos fracciones: fracción fina: x < 45 µm; fracción gruesa: x > 90 µm. La distribución del tamaño de partícula de las partículas compuestas L-89 finas y gruesas se muestra en la Figura 26. La fracción fina tenía una distribución de: x10 = 9,2 µm, x50 = 30,9 µm, x90 = 59,7 µm. La fracción gruesa tenía una distribución de x10 = 63,5 µm, x50 = 117,3 µm, x90 = 172,1 µm. Los perfiles de disolución de las fracciones finas y gruesas se muestran en la Figura 27.

Ejemplo 28

25 Este ejemplo demuestra el comportamiento de redispersión de las nanopartículas de IFA de las partículas compuestas de IFA. Las partículas portadoras utilizadas en este ejemplo estaban basadas en lactosa, porque son solubles en agua. Se dispersaron 100 mg de partículas compuestas de IFA en 8 ml de agua DI. El vial se agitó suavemente sacudiendo a mano durante 30 segundos. El vial se dejó reposar durante 2 minutos. El tamaño de las partículas se midió por difracción láser. Los resultados de la dispersión se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16 - Dispersión de partículas compuestas de IFA

Muestra n.º	Formulación pulverizada [vs. FNB]			Comentario	Redispersión completa, ¿sí o no?
	HPMC	SDS	Manitol		
PS-70	5 %	0,75 %	-		no
L-87	5 %	0,75 %	50 %		no
L-88	25 %	5 %	-		sí
L-89	10 %	5 %	50 %		sí
L-91	10 %	5 %	50 %	Grandes partículas portadoras	no
L-92	25 %	50 % de P-68	-	De LASP	no
L-93	10 %	5 %	-		no
L-94	20 %	8 %	50 %	De LASP	sí

35 El comportamiento de redispersión fue mucho mejor en una solución de fondo de SDS, que se utilizó en las pruebas de disolución. Se requirieron altos niveles de SDS y mayores contenidos de HPMC o manitol para conseguir la redispersión completa de las nanopartículas. Además, las partículas portadoras más grandes mostraron un peor comportamiento de redispersión. La distribución de partículas de FNB después de la distribución de las partículas compuestas de IFA se muestra en la Figura 28. Las imágenes SEM de partículas dispersas se muestran en las Figuras 29A-29B.

Ejemplo 29

40 Algunos polvos compuestos de IFA (partículas) se comprimieron en comprimidos. Se utilizó una prensa hidráulica Carver (modelo: 3851-0, Carver Inc.) para la fabricación de comprimidos. La forma del comprimido era cilíndrica con superficies planas; el comprimido tenía un diámetro de ½ pulgada (12,5 mm). Las pruebas de desintegración del comprimido se llevaron a cabo poniendo el comprimido en un tamiz pequeño (tamaño de tamiz de 2 mm) que se puso encima de un vaso de precipitados lleno de agua. El vaso de precipitados se puso en un agitador magnético y se midió el tiempo hasta que las últimas partes del comprimido pasaron a través del tamiz.

50 Las partículas compuestas de IFA L-89 se mezclaron manualmente con diferentes excipientes tales como crospovidona (CP), celulosa microcristalina (MCC) y estearato de magnesio (MgSt). El tamaño del comprimido era de ~310 mg. El tiempo de dispersión para estos comprimidos se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17 - Tiempo de dispersión para comprimidos de FNB

N.º	CP [vs. comp]	MCC [vs. comp]	MgSt [vs. comp]	Presión [MPa]		Tiempo de desintegración
1	-	-	-	58		10:55 min
2	5 %	-	-	58		11:38 min
3	-	5 %	-	58		9:54 min
4	5 %	5 %	-	58		11:06 min
5	10 %	10 %	-	58		10:55 min
6	15 %	15 %	-	58		9:40 min
7	15 %	15 %	0,2 %	58		10:30 min
8	15 %	15 %	0,2 %	39		12:28 min
9	15 %	15 %	0,2 %	39	LabRam 1 min, 60 G	11:13 min
10	15 %	15 %	0,2 %	39	+ 1 % de M5P, LabRam 1 min, 60 G	5:35 min

Se investigó el comportamiento de desintegración y disolución de diferentes polvos compuestos de IFA. Las condiciones de formación de comprimidos fueron: una presión de compresión de 77,4 MPa (carga: 1 t), un tiempo de permanencia de 2 segundos y una masa de comprimido de ~310 mg. Los resultados se dan en la Tabla 18.

Tabla 18 - Comportamiento de desintegración y disolución de diferentes polvos compuestos de IFA

Exp.	Suspensiones de lecho fluido					RA	Ensayo	Tiempo de desintegración	Comentarios
	FNB	HPMC	SDS	Manitol	~d50				
								77,4 MPa, 2 segundos	
L-87	30 %	5 %	0,75 %	50 %	170 nm	26,9 %	14,3 %	~7 min	
L-88	20 %	25 %	5 %	-	~200 nm	37 %	15,3 %	~29 min	redispersión completa
L-89	30 %	10 %	5 %	50 %	165 nm	25,6 %	14,2 %	~12 min	redispersión completa, disolución rápida
L-91	30 %	10 %	5 %	50 %	170 nm	31,8 %	14,7 %	~10 min	Partículas portadoras más grandes
L-93	30 %	10 %	5 %	-	210 nm	24,5 %	15,6 %	~29 min	
PS-70	20 %	5 %	0,75 %	-	165 nm	5,7 %	13,5 %	16 segundos	

Los perfiles de disolución de estas partículas compuestas de IFA se muestran en la Figura 30.

Ejemplo 30

En este ejemplo, se comparan diferentes procedimientos de recubrimiento en seco. Las partículas portadoras con recubrimiento en seco se estudiaron para determinar si eran fluidificables. Los resultados se dan en la Tabla 19.

Tabla 19 - Partículas portadoras recubiertas en seco con fluidificación mejorada

Tipo de portador	(d50) mm	Tipo de sílice	Carga de sílice	Procedimiento de recubrimiento	CFF	¿Es fluidificable?
Almidón de maíz	15	--	--	--	--	No
		M5P	0,56	LabRAM	> 10	Sí
Almidón de patata	34	--	--	--	3	No
		M5P	0,17	Comil	> 10	Sí
Lactosa Granulac 230	18	--	--	--	--	No
		M5p	1,00	LabRAM	4,7	No
Lactosa Granulac 200	28	--	--	--	2,5	No
		M5p	1,00	LabRAM	5,2	Sí

Ejemplo 31

En este ejemplo, se estudió el cambio de tamaño de las partículas portadoras después del recubrimiento del lecho fluido. El almidón de maíz con recubrimiento en seco, el almidón de patata y la lactosa se recubrieron en lecho fluido

con una nanosuspensión de fenofibrato preparada en el molino de medios agitados que contenía el 20 % o el 30 % de FNB, el 5 % de HPMC con respecto al IFA, y el 0,75 % de SLS con respecto al IFA. Los resultados se muestran en la Tabla 20.

5 **Tabla 20 - Cambio del tamaño de partícula después del recubrimiento en lecho fluido**

Muestra	Portador	Tamaño de partícula		Ensayo (%)
		d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀ iniciales	d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀ finales	
PS-70	PS	17, 36, 60	20, 37, 58	13,5
CS-83	CS	8, 15, 23	10, 28, 72	29,6
L-85	Lactosa	4, 30, 98	32, 64, 114	15,6

Ejemplo 32

10 En este ejemplo, se estudió el cambio de tamaño de las partículas portadoras después del recubrimiento del lecho fluido. El almidón de maíz recubierto en seco, el almidón de patata y la lactosa se recubrieron en lecho fluido con una nanosuspensión de fenofibrato preparada en el molino de medio agitado que contenía el 20 % de FNB, el 5 % de HPMC con respecto al IFA, y el 0,75 % de SLS respecto al IFA. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

15 Los resultados de tamaño muestran que la lactosa se puede pulverizar con nanosuspensiones de fenofibrato del 20 y el 30 % sin un cambio significativo en el tamaño del aglomerado. Estas altas concentraciones sugieren que se pueden pulverizar altas cargas de medicamentos sin efectos adversos, lo que dará como resultado reducciones significativas en el tiempo de procesamiento en términos de molienda y recubrimiento en lecho fluido.

Tabla 21 - Cambio del tamaño de partícula después del recubrimiento del lecho fluido

Muestra	Conc. FNB (%)	Tamaño de partícula		Ensayo (%)
		d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀ iniciales	d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀ finales	
L-85	20	4, 30, 98	32, 64, 114	15,6
L-87	30	4, 30, 98	31, 65, 105	14,3

20 **Ejemplo 33**

25 En este ejemplo, la lactosa recubierta en seco, el almidón de patata y el almidón de maíz se recubrieron en lecho fluido con una nanosuspensión de fenofibrato. Las muestras de los polvos recubiertos con lecho fluido se analizaron en acetona para caracterizar la uniformidad de contenido asociada con varias partículas portadoras diferentes. Los resultados se muestran en la Tabla 22. Se observó que las partículas compuestas recubiertas con lecho fluido tienen una buena uniformidad de contenido.

Tabla 22 - Cambio del tamaño de partícula después del recubrimiento del lecho fluido

Portador	d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀ iniciales	Exp n.º	d ₁₀ , d ₅₀ , d ₉₀ finales	Ensayo promedio (%)	RSD (%)	Número de muestras
Almidón de patata	17,36,60	PS-75	--	13,1	3,8	8
Almidón de maíz	8, 15,23	CS-84	11, 22, 41	9,75	2,0	3
Lactosa, Granulac 200	4,30,98	L-89	18, 69, 123	14,2	1,6	7

30 **Ejemplo 34**

35 En este ejemplo, las partículas compuestas de IFA con diferentes partículas portadoras: PS y CS, se probaron para sus perfiles de disolución. Los resultados se muestran en la Figura 31. El tamaño pequeño y la gran área superficial de la partícula de almidón de maíz permitieron una disolución mucho más rápida de la partícula de fenofibrato que en el caso del almidón de patata.

Ejemplo 35

40 En este ejemplo, se añadió manitol a la nanosuspensión de IFA antes del recubrimiento del lecho fluido. El manitol como formador de matriz puede mejorar la disolución inicial del fenofibrato y prevenir la disolución incompleta. Los perfiles de disolución de las partículas compuestas de IFA se muestran en la Figura 32. La presencia del manitol mejora significativamente la disolución de la partícula compuesta cuando se usaron tanto el almidón de maíz como el almidón de patata como partícula portadora. La disolución del fenofibrato de la partícula portadora de almidón de maíz en presencia de manitol permitió que el fenofibrato se disolviera por completo en menos de 1 minuto.

Ejemplo 36

En este ejemplo, la nanosuspensión de fenofibrato, que contiene manitol, se recubrió con lecho fluido sobre lactosa y partículas de almidón de patata para ver si la disolución podía mejorarse usando partículas portadoras finas y solubles. Las condiciones de recubrimiento se enumeran en la Tabla 23.

Tabla 23 - Recubrimiento de lecho fluido con diferentes partículas portadoras

Exp.	Suspensiones de lecho fluido				Tamaño del portador	Ensayo
	FNB	HPMC	SDS	Manitol	d50	
PS-72	20 %	5 %	0,75 %	50 %	34	11,9 %
L-86	20 %	5 %	0,75 %	50 %	28	13,3 %

Los resultados de la disolución indican que el vehículo soluble en agua fue capaz de mejorar la disolución del fenofibrato de la partícula compuesta. Figura 33. Las partículas de lactosa (28 mm) y almidón de patata (35 mm) mostraron un perfil de disolución comparable en los primeros momentos. La partícula de lactosa soluble en agua no se apelmazó en el fondo del recipiente de disolución y permitió la disolución completa.

Ejemplo 37

En este ejemplo, se compararon las nanosuspensiones de fenofibrato preparadas por diferentes procedimientos para determinar sus efectos sobre el perfil de disolución del lecho fluido de lactosa recubierto con las suspensiones de FNB preparadas por:

- Molino de medios agitados: L-88: 20 % de FNB, 25 % de HPMC, 5 % de SDS ~160 nm
- Molino de medios agitados: L-89: 30 % de FNB, 10 % de HPMC, 5 % de SDS, 50 % de manitol ~160 nm
- LASP: L-94: 14,8 % de FNB, 19,2 % de HPMC, 7,7 % de SDS, 50 % de manitol; d50 ~3 µm.

Los perfiles de disolución de las partículas compuestas de FNB resultantes se muestran en la Figura 34. Los resultados de la disolución muestran que a pesar de que las partículas de fenofibrato producidas en el procedimiento LASP (1-94, 3 mm) son mucho más grandes que las producidas por la molienda de medios agitados (1-88/1-89, 0,16 mm), el 85 % del fenofibrato todavía se disuelve en menos de 5 minutos. Los resultados de la disolución sugieren que las altas concentraciones de polímero requeridas en LASP limitan la disolución del fenofibrato.

Ejemplo 38

En este ejemplo, se estudió el efecto de la formulación de LASP en la disolución de partículas compuestas de FNB (portador de lactosa). Se utilizaron dos formulaciones LASP:

- Formulación 1, L-92: 9,3 % de FNB, 25 % de HPMC, 50 % de P-68; d50 ~1,1 µm
- Formulación 2: 14,8 % de FNB, 19,2 % de HPMC, 7,7 % de SDS, 50 % de manitol; d50 ~3 µm

Los perfiles de disolución de las partículas compuestas de IFA se muestran en la Figura 35. Aunque el uso de P-68 da lugar a partículas significativamente más pequeñas, este tensioactivo polimérico ralentiza significativamente la disolución del fenofibrato en las partículas compuestas de IFA.

Ejemplo 39

En este ejemplo, el recubrimiento en seco de partículas de lactosa (GranuLac 200) se realizó en el mezclador acústico LabRAM. Tanto el hospedador como las partículas huéspedes se introdujeron en la cámara de mezcla sin ninguna mezcla previa. Se procesó un tamaño de lote total de 150 g de polvo en el mezclador. Esta masa da como resultado un nivel de llenado de aproximadamente el 50 % en el recipiente de mezcla de 500 ml. Las condiciones del procedimiento y los CFF resultantes se resumen para diferentes cargas de sílice en la Tabla 24.

Tabla 24 - Propiedades de flujo de GranuLac 200 antes y después del recubrimiento en seco

Contenido de sílice (%)	Tiempo (min)	Intensidad (%)	Aceleración (G)	CFF
0	-	-	-	2,5
1	10	100	68	5,2
1,5	10	100	68	6,0

Se observa una mejora en las propiedades de flujo al aumentar el contenido de sílice. El recubrimiento con el 1 % y el 1,5 % de M5P permite la fluidificación de las partículas de lactosa. Con un contenido del 1 % de M5P, se consigue una CAS teórica del 350 % y al 1,5 % de M5P, una CAS teórica del 530 %, respectivamente. La forma irregular y la amplia distribución de tamaños del GranuLac 200 limitan la mejora de la fluidez.

Ejemplo 40

En este ejemplo, el contenido de agua de los materiales compuestos se examinó mediante análisis termogravimétrico, utilizando un sistema TGA/DSC 1, Star[®] (Mettler-Toledo, Columbus, OH) con purga de nitrógeno. Las muestras se calentaron a 110 °C a una velocidad constante de 10 °C/min. La pérdida de peso en porcentaje debido a la evaporación del agua se calculó posteriormente y se definió como el contenido de humedad. El contenido de humedad de los materiales compuestos recubiertos en lecho fluido se resume en la Tabla 25.

Tabla 25 - Contenido de humedad de los materiales compuestos recubiertos de lecho fluido

Material compuesto n.º	Formulación	Contenido de humedad (%)
PS-70	20 % de FNB, 5 % de HPMC, 0,75 % de SDS	10,91
PS-72	20 % de FNB, 5 % de HPMC, 0,75 % de SDS, 50 % Mann	8,05
CS-84	20 % de FNB, 5 % de HPMC, 0,75 % de SDS, 50 % Mann	5,54
L-89	30 % de FNB, 10 % de HPMC, 5 % de SDS, 50 % Mann	1,61
L-87b	30 % de FNB, 5 % de HPMC, 0,75 % de SDS, 50 % Mann	0,41

Los materiales compuestos con portadores de lactosa tienen bajos contenidos de humedad en comparación con otros materiales compuestos. Es ventajoso tener un procedimiento y materiales que den lugar a menores contenidos de humedad. La calidad, dureza, compactación y vida útil de los productos farmacéuticos depende, en gran medida, del contenido de agua. El alto contenido de humedad puede causar problemas de adherencia, flujo deficiente y estabilidad. Si los materiales compuestos tienen un alto contenido de humedad, los comprimidos hechos a partir de los materiales compuestos también tendrán un alto contenido de humedad. En presencia de humedad, una forma de dosificación sólida puede perder su color o integridad física. A veces, si un comprimido tiene un alto contenido de humedad, los excipientes en el comprimido pueden servir como medios nutritivos para el crecimiento de microorganismos. Si el contenido de humedad es demasiado bajo, esto puede causar el taponado/laminación y/o aspereza del comprimido.

Ejemplo 41

En este ejemplo, los comprimidos se prepararon a partir de materiales compuestos sin excipientes adicionales. Este ejemplo ilustra la facilidad de formación de comprimidos a partir de los materiales compuestos formados usando el procedimiento reivindicado; e ilustra su comportamiento ilustrativo. Se utilizó una prensa hidráulica Carver (modelo: 3851-0, Carver Inc.) para la fabricación de comprimidos. La forma del comprimido era cilíndrica con superficies planas. El comprimido tenía un diámetro de ½ pulgada (12,5 mm). El tiempo de permanencia fue de 2 segundos. Se utilizaron dos cargas diferentes (77,4 MPa y 38,7 MPa). Se midió el tiempo de desintegración y se realizó la disolución. Las pruebas de desintegración del comprimido se llevaron a cabo poniendo el comprimido en un tamiz pequeño (tamaño de tamiz de 2 mm) colocado encima de un vaso de precipitados lleno con 600 ml de agua desionizada (DI). El vaso de precipitados se puso en un agitador magnético, y se midió el tiempo hasta que las últimas partes del comprimido pasaron por el tamiz. Se midió el tiempo de desintegración de los comprimidos de diferentes compuestos y se da en la Tabla 26. La disolución del comprimido se realizó en USP II, y la solución de SDS se usó como medio de disolución. El tamaño del filtro utilizado fue de 0,45 µm. La comparación de la disolución de comprimidos hechos de diferentes polvos compuestos se presenta en la Figura 37.

Tabla 26 - Tiempo de desintegración de comprimidos hechos de materiales compuestos recubiertos de lecho fluidizado de diferentes portadores

Material compuesto n.º	FNB	HPMC	SDS	Manitol	Carga [MPa]	Tiempo de desintegración
L-89	30 %	10 %	5 %	50 %	77,4	10:55 min
L-89	30 %	10 %	5 %	50 %	38,7	6:50 min
CS-84	20 %	5 %	0,75 %	50 %	38,7	2: 5 min
PS-72	20 %	5 %	0,75 %	50 %	38,7	44 segundos
PS-70	20 %	5 %	0,75 %	-	38,7	14 segundos

El tiempo de desintegración para los comprimidos de lactosa podría mejorarse aún más para hacerlas comparables en propiedades de disolución con los polvos compuestos originales, antes de formar un comprimido a partir de ellas. El corto tiempo de desintegración para PS y CS tiene una ventaja sobre la lactosa durante los primeros 10 minutos (Figura 37). Sin embargo, la liberación más rápida de nanopartículas del compuesto domina después de ese tiempo. El tensioactivo adicional da lugar a una liberación de partículas de fármaco más rápida (la muestra L-89 tenía un 5 % de tensioactivo en comparación con un 0,75 % para los materiales compuestos CS y PS). Además, para la muestra L-89 no hubo problemas de apelmazamiento en los vehículos solubles en agua como la lactosa, lo que ocurrió en el caso del PS y CS.

Ejemplo 42

En este ejemplo, los comprimidos se prepararon a partir de materiales compuestos de lactosa. Se usaron polvos superdesintegrantes granulados adicionales para mejorar el tiempo de desintegración. Se optimizó la concentración de superdesintegrante o la cantidad de superdesintegrante utilizada. La disolución del comprimido se realizó en USP II y se usó una solución de SDS como medio de disolución. La comparación de la disolución de comprimidos de diferentes polvos compuestos se presenta en la Figura 38A. Los perfiles de disolución de comprimidos de materiales compuestos (muestras L-87b y L-89) se compararon con un comprimido Tricor comercializada actualmente. Esa comparación se presenta en la Figura 38B.

El comprimido hecho del compuesto L-87b con CCS (1 %) tenía mejores propiedades de disolución que el comprimido hecha del compuesto L-89. Para el comprimido hecho del compuesto L-87b, aproximadamente el 80 % del medicamento se disolvió en menos de 10 minutos. No hubo mejora en la disolución para comprimidos hechos de materiales compuestos L-89 usando CCS. Las propiedades de disolución del comprimido hecho del compuesto L-87b con el 1 % de CCS son comparables con los comprimidos Tricor.

Ejemplo 43

En este ejemplo, los comprimidos se prepararon a partir de materiales compuestos L-87b y CS-96. Los comprimidos se prepararon usando compuestos con el 1 % de CCS y el 6,25 % de SDS (con respecto a FNB). No se incluyó SDS adicional en los materiales compuestos, sino que se añadió a la mezcla antes de hacer los comprimidos. El SDS adicional hizo que la concentración total de SDS fuera del 7 % (con respecto a FNB), que es la misma que para el comprimido Tricor. La disolución de los comprimidos se comparó con el comprimido comercial Tricor. El medio de disolución fue tampón de fosfato de sodio 0,01 M con SDS 10 mM. Los perfiles de disolución de los tres comprimidos se compararon y se muestran en la Figura 39. La disolución de ambos comprimidos hechos del compuesto L-87b y los comprimidos Tricor fue comparable. En particular, la velocidad de disolución fue más favorable para los comprimidos hechos del compuesto L-87b después de 20 minutos de tiempo de disolución.

Ejemplo 44

En este ejemplo, se midió la dureza de los comprimidos hechos de los materiales compuestos. En el primer lote, los comprimidos se prepararon a partir de polvos nanocompuestos sin ningún excipiente agregado. Los pesos de los comprimidos estaban en el intervalo de 328-418 mg (~48 mg de FNB). Se usó una prensa Carver para hacer los comprimidos. El tiempo de permanencia fue de 2 segundos. La prueba se llevó a cabo utilizando un medidor de dureza Dr. Schleuniger (Modelo-6D). Los resultados de la prueba se resumen en la Tabla 27. En el segundo lote, los comprimidos se prepararon añadiendo el 1 % de Mg-St y el 1 % de CCS a los polvos de nanocompuestos. La carga aplicada durante la formación de comprimidos fue de 38,7 MPa. Estos resultados de la prueba se resumen en la Tabla 28.

Tabla 27- Dureza de los comprimidos preparados a partir de diferentes compuestos sin excipientes adicionales

Material compuesto n.º	Dureza (Kp)		
	Carga aplicada durante la formación de comprimidos (MPa)		
	77,4	38,7	19,35
L-87b	5,63	3,03	2,30
L-89	4,8	3,80	2,25
CS-84	3,7	2,25	0,90
PS-72	3,0	1,63	0,75
PS-70	2,2	0,55	0,40

Tabla 28- Dureza de los comprimidos hechos de materiales compuestos con excipientes

Material compuesto n.º	Dureza (Kp)	
	Sin excipientes	Con excipientes
L-89	3,80	2,95
L-87b	3,03	3,5
CS-84	2,25	1,85
PS-72	1,63	1,2

A partir de los datos en la Tabla 27 se observó que cargas de compactación más bajas dieron como resultado una dureza más baja del comprimido. Para todos los materiales compuestos, se encontró una observación similar. Los materiales compuestos de PS tienen la menor dureza del comprimido. Este efecto también se observó en la prueba de desintegración. El comprimido de PS tuvo el menor tiempo de desintegración. La adición de excipientes a los materiales compuestos reduce aún más la dureza del comprimido, a excepción de los comprimidos hechos de los materiales compuestos L-87b (Tabla 28).

Ejemplo 45

5 En este ejemplo, los comprimidos hechos del material compuesto L-87b se probaron para determinar la degradación a fin de examinar el grado de degradación que los nanocompuestos pueden sufrir durante el almacenamiento. Los comprimidos preparados a partir de los materiales compuestos L-87b se probaron para determinar la degradación en almacenamiento a temperatura ambiente durante un período de tiempo. Estos comprimidos también se prepararon con la prensa Carver. Las condiciones de formación de comprimidos y disolución fueron las mismas que en el Ejemplo 44. El medio de disolución fue una solución de SDS 25 mM. La degradación de los comprimidos se evaluó en base al examen de los cambios en los perfiles de disolución después del almacenamiento en comparación con el perfil de disolución original y esos resultados se muestran en la Figura 40. Como se ve, no hubo diferencias en el comportamiento de disolución observado después de 10 y 55 días. Por lo tanto, estos polvos nanocompuestos no presentan degradación en el comprimido.

Ejemplo 46

15 En este ejemplo, se examinó la disolución de una cápsula llena con el compuesto de lactosa. Se usó una cápsula de gelatina de tamaño "0" para este propósito. La cápsula se llenó con polvos compuestos equivalentes a una dosis de 48 mg de FNB. Cada cápsula se llenó manualmente. La prueba de disolución se realizó en USP II. Para la disolución de la cápsula se usó una cesta de malla 40 con un adaptador. La velocidad de la pala se mantuvo a 50 rpm (comparable con las pruebas de disolución de comprimidos) y 100 rpm (generalmente prevalente en la bibliografía). El medio de disolución utilizado fue una solución de SDS 25 mM. Las otras condiciones de funcionamiento se mantuvieron igual que para las pruebas de disolución de comprimidos descritas anteriormente. Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 41.

25 La disolución de la cápsula obtenida resultó ser más lenta que la disolución del comprimido cuando se usó la velocidad de pala de 50 rpm. Sin embargo, la disolución de la cápsula se mejoró en relación con la disolución del comprimido cuando se usó una velocidad de pala de 100 rpm. Se observó que las fracciones de la cubierta de la cápsula estaban atrapadas en la superficie inferior del adaptador y, por lo tanto, bloquearon la disolución del polvo, lo que interfiere con la posible disolución de los polvos de nanocompuestos.

30 Sin embargo, debe entenderse que, a pesar de que en la descripción anterior se han expuesto numerosas características y ventajas de la presente invención, junto con detalles de la estructura y función de la invención, la divulgación es solo ilustrativa, y pueden realizarse cambios en detalle, especialmente en cuestiones de forma, tamaño y disposición de las piezas dentro de los principios de la invención. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

35

REIVINDICACIONES

1. Una partícula compuesta que comprende:

5 un núcleo, en la que el núcleo es una partícula que tiene un tamaño promedio de partícula en volumen en el intervalo de 20 μm a 200 μm ,
 una capa externa que comprende al menos un material formador de matriz y nanopartículas de un material que se puede ingerir; y
 una capa de material fluidificante ubicada entre el núcleo y la capa externa, en la que el material fluidificante
 10 comprende nanopartículas de un material seleccionado entre sílice, alúmina, titania, negro de humo, silicato de calcio y aluminio, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de potasio, silicato de sodio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato de sodio y calcio, silicato tricálcico, aerogel de sílice, talco, óxido de hierro, otros óxidos metálicos y sus mezclas, y
 el material que se puede ingerir comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo.

15 2. La partícula compuesta de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende un material seleccionado entre almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, éteres de celulosa y sus mezclas.

20 3. La partícula compuesta de la reivindicación 1, en la que el material fluidificante tiene una energía superficial dispersiva de menos de 60 mJ/m^2 y un tamaño promedio de partícula en volumen de 5 nm a 100 nm.

4. La partícula compuesta de la reivindicación 1, en la que las nanopartículas de material que se puede ingerir tienen un tamaño en el intervalo de 10 nm a 1000 nm, o de 10 nm a 200 nm.

25 5. La partícula compuesta de la reivindicación 1, en la que el material formador de matriz comprende al menos un polímero seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), copolímeros de poli(vinilpirrolidona), metacrilato de amonio, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, sal sódica de carboximetilcelulosa, goma arábiga y sus combinaciones.

30 6. La partícula compuesta de la reivindicación 5, que comprende además: al menos un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en alginato de sodio, dodecilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno, bromuro de cetiltrimetilamonio, ésteres de polietilén sorbitol, lecitina, lauril sulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monoestearato, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, tiloxapol, aceite de ricino polietoxilado y sus mezclas.

35 7. La partícula compuesta de la reivindicación 1, en la que el material fluidificante comprende nanopartículas de sílice.

40 8. Un procedimiento de preparación de la partícula compuesta de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende las etapas de:

preparar una suspensión de nanopartículas de un material que se puede ingerir y al menos un material formador de matriz;

recubrir con un lecho fluido la suspensión sobre partículas de material portador; y

45 recubrir en seco las partículas del material portador con un material fluidificante antes de la etapa de recubrimiento del lecho fluido, y en el que el recubrimiento en seco se realiza durante un tiempo suficiente para conseguir una cobertura del área superficial del material portador del 35 % al 100 %.

50 9. El procedimiento de preparación de la partícula compuesta de la reivindicación 8, en el que el disolvente usado en la suspensión se selecciona entre alcohol butílico terciario (TBA), tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano, dimetilformamida (DMF), metanol y sus mezclas.

10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el material fluidificante comprende del 0,1 % al 10 % del peso total del material fluidificante y el material portador.

55 11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el material que se puede ingerir comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo, el ingrediente farmacéutico activo comprende del 5 % en p/v al 50 % en p/v de la suspensión, y el al menos un material formador de matriz comprende del 5 % en p/v al 50 % en p/v de la suspensión.

60 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que un disolvente usado en la suspensión comprende agua, y en el que la suspensión comprende un tensioactivo.

65 13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el al menos un material formador de matriz comprende un polímero seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona), poli(vinilpirrolidona)-K360, poli(vinilpirrolidona)-K30, copolímero de metacrilato de amonio,

etilcelulosa y sus combinaciones.

5 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la suspensión comprende además un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en alginato de sodio, dodecilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, poloxámero 188, bromuro de cetiltrimetilamonio, poloxámero 407 y éster de polietilen sorbitol.

10 15. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa de recubrimiento en lecho fluido usa una velocidad de fluidificación en un intervalo de 1 cm/s a 10 cm/s, un caudal de fluidificación en un intervalo de 0,1 cfm a 5 cfm (0,05-2,35 l/s) y una presión de atomización en un intervalo de 5 psig a 35 psig (34,5-241 kPa) para atomizar la suspensión.

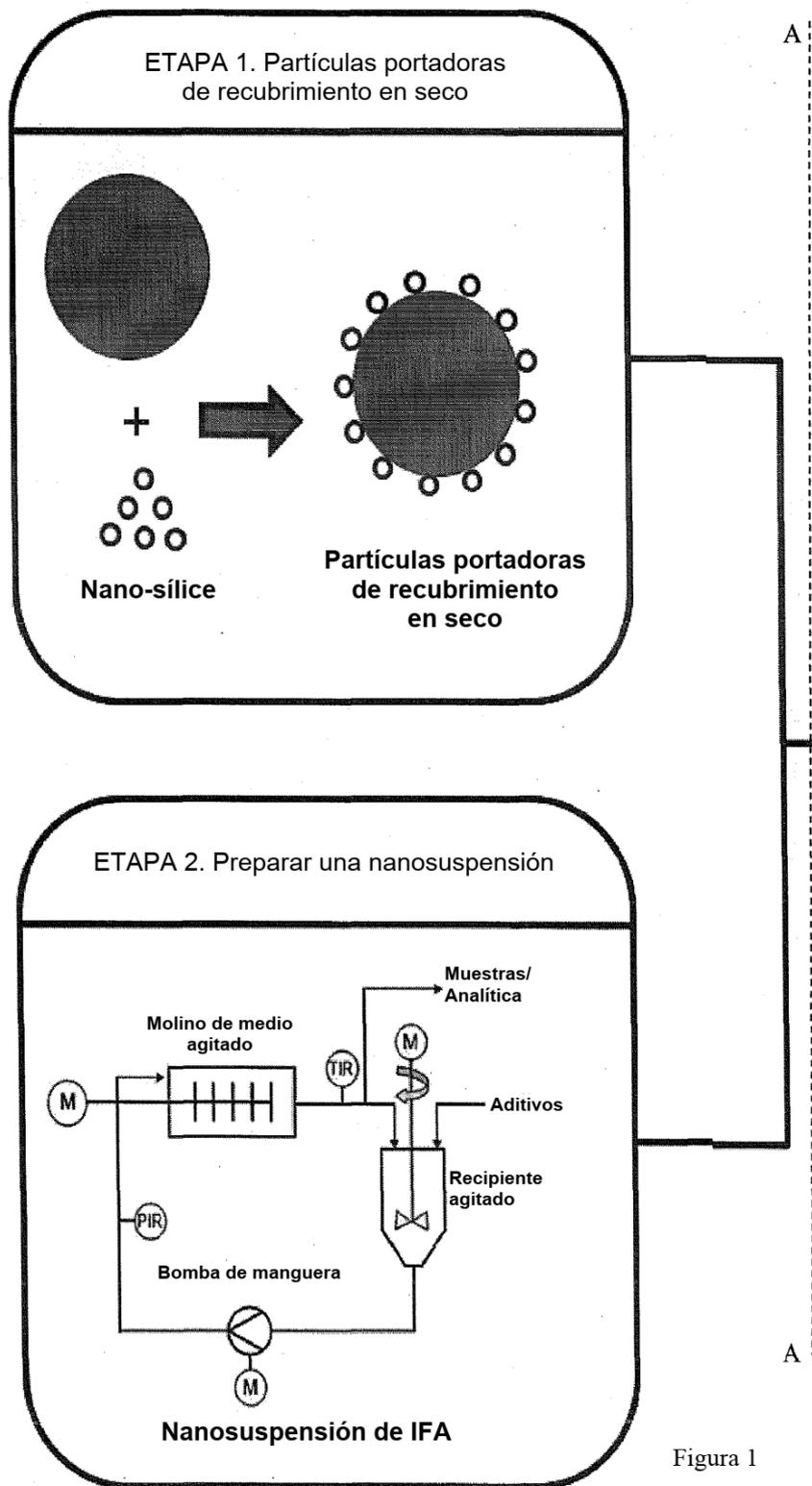


Figura 1

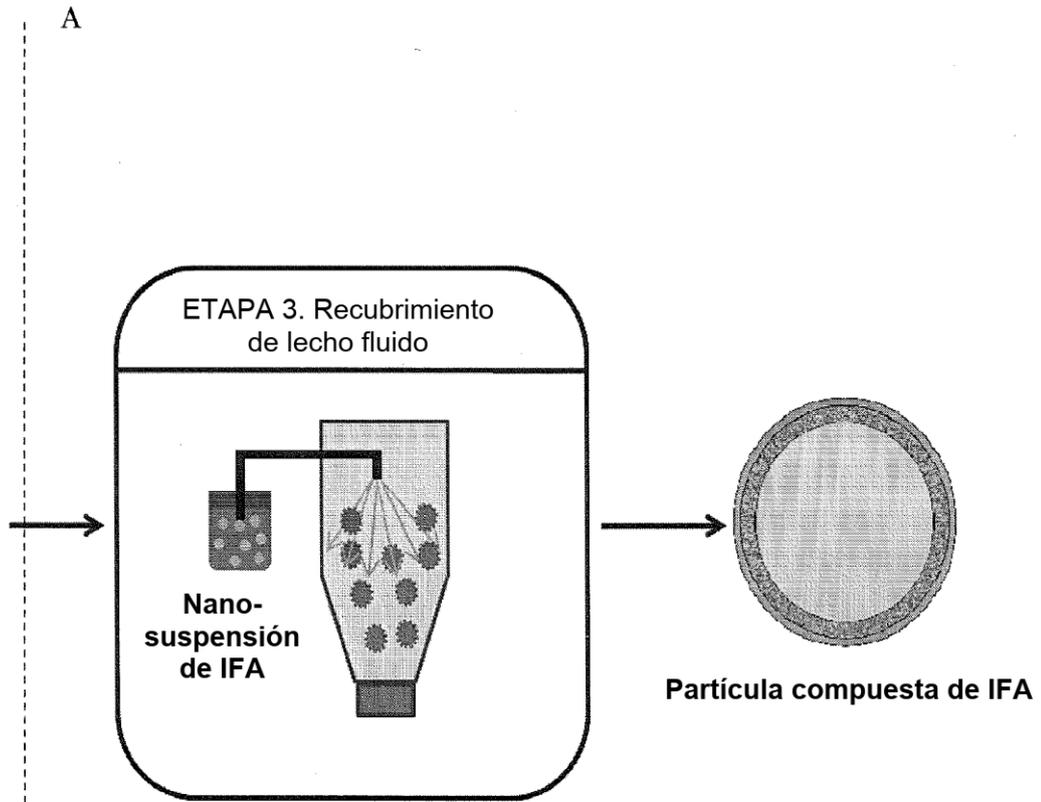


Figura 1 (continuación)

A

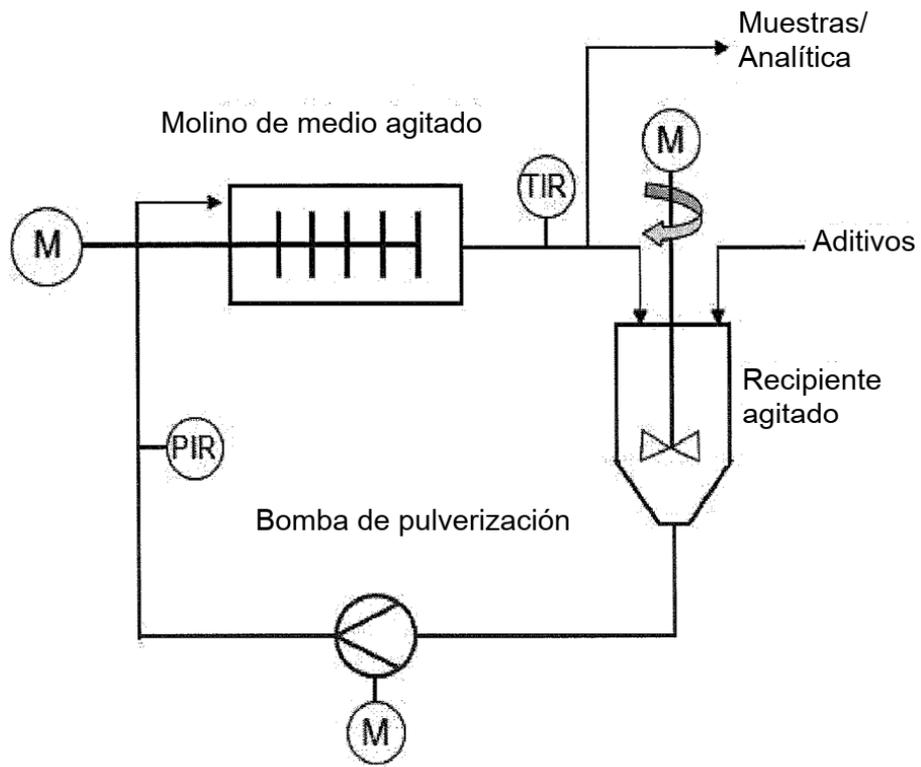


Figura 2

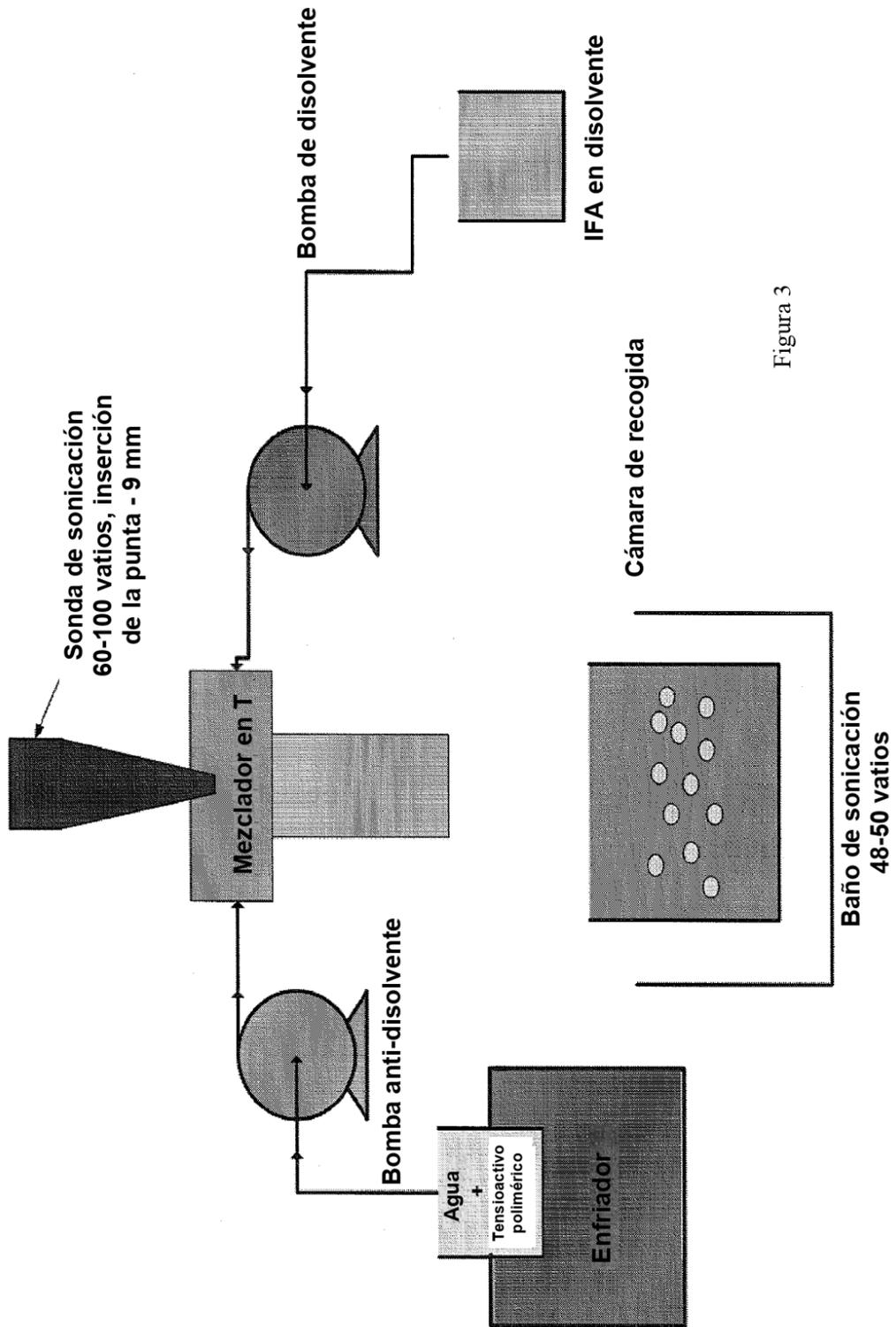


Figura 3

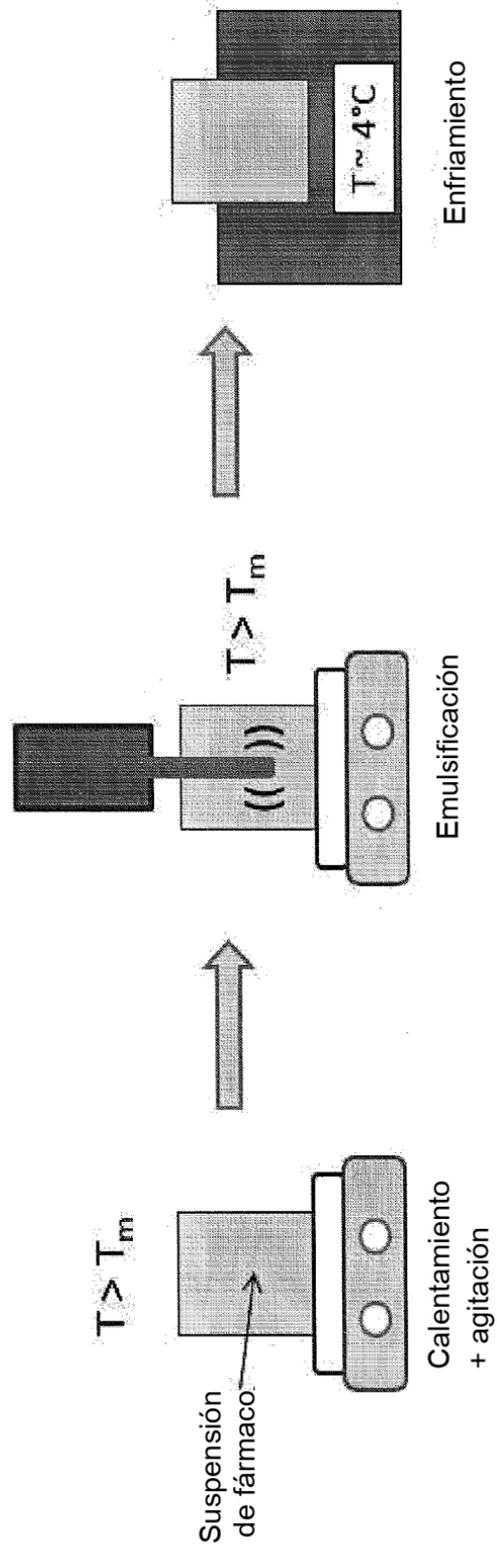


Figura 4

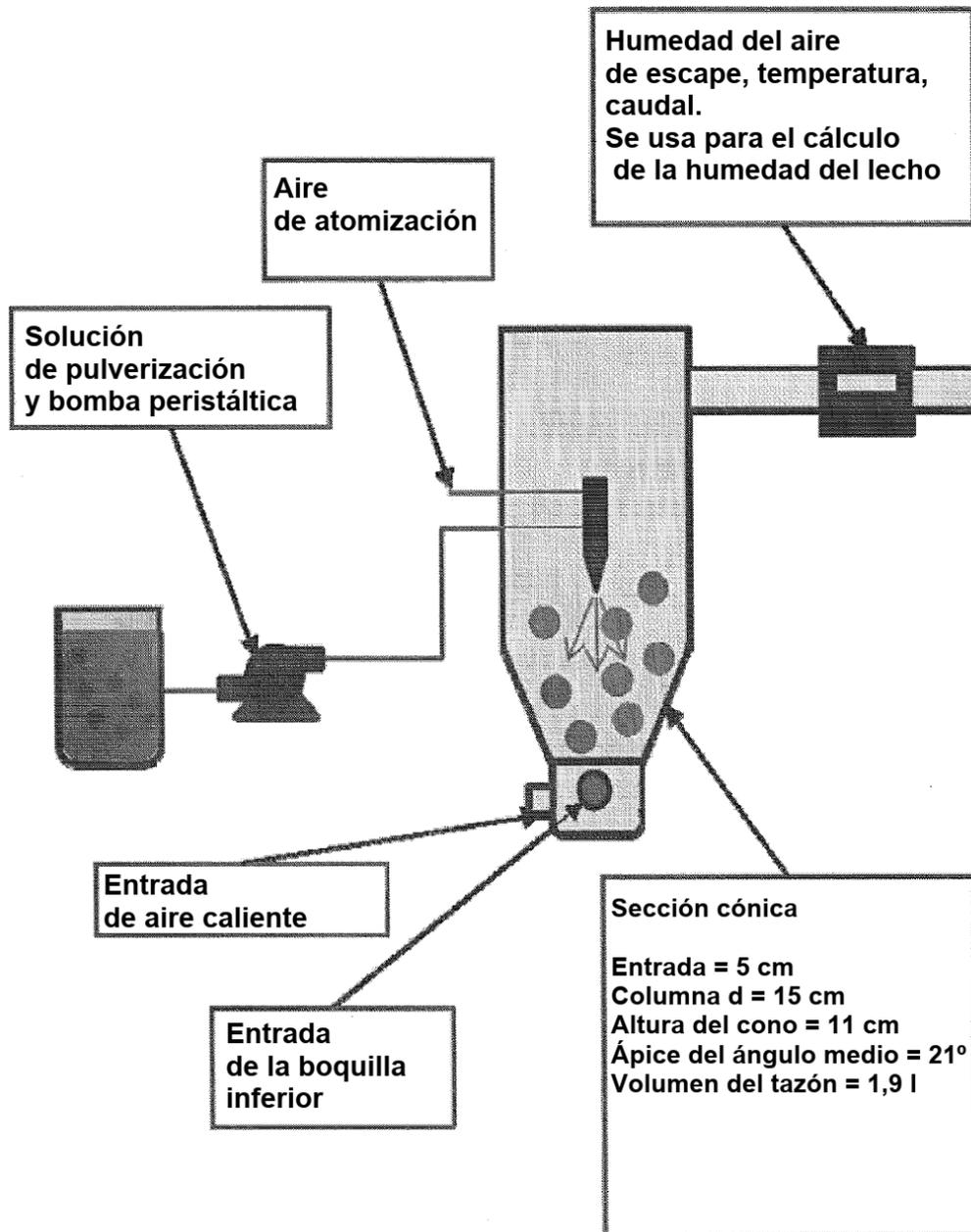


Figura 5

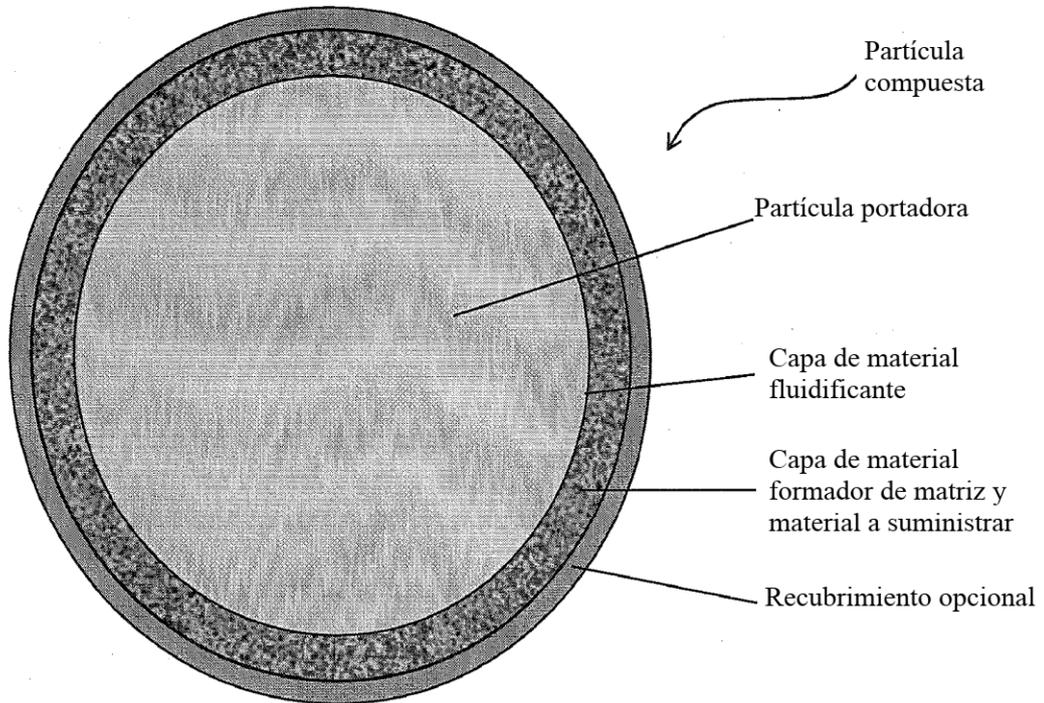


Figura 6

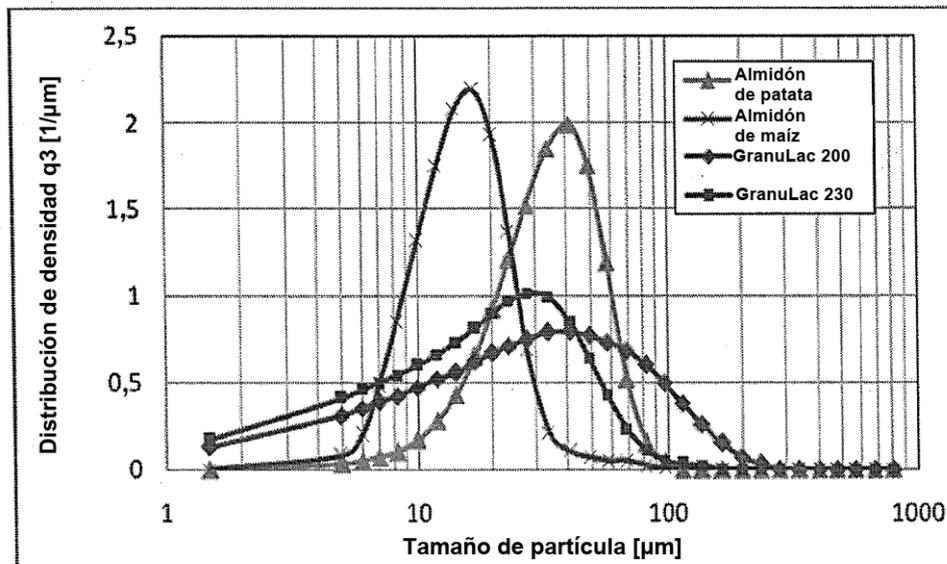


Figura 7

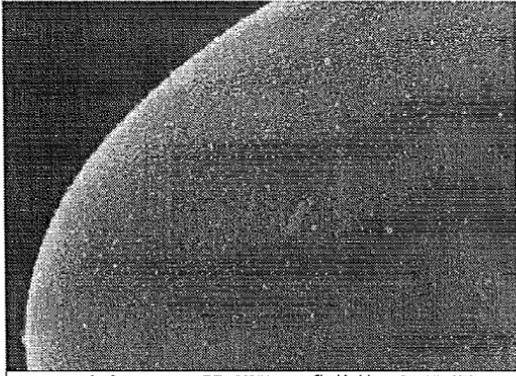


Figura 8A

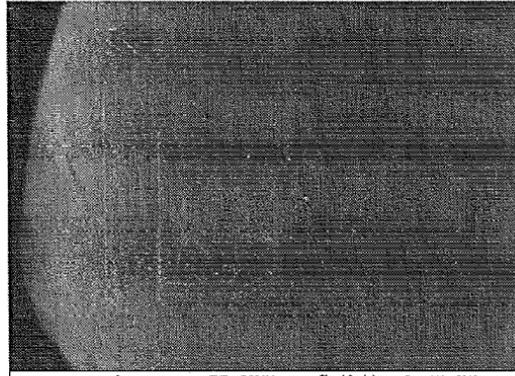


Figura 8B

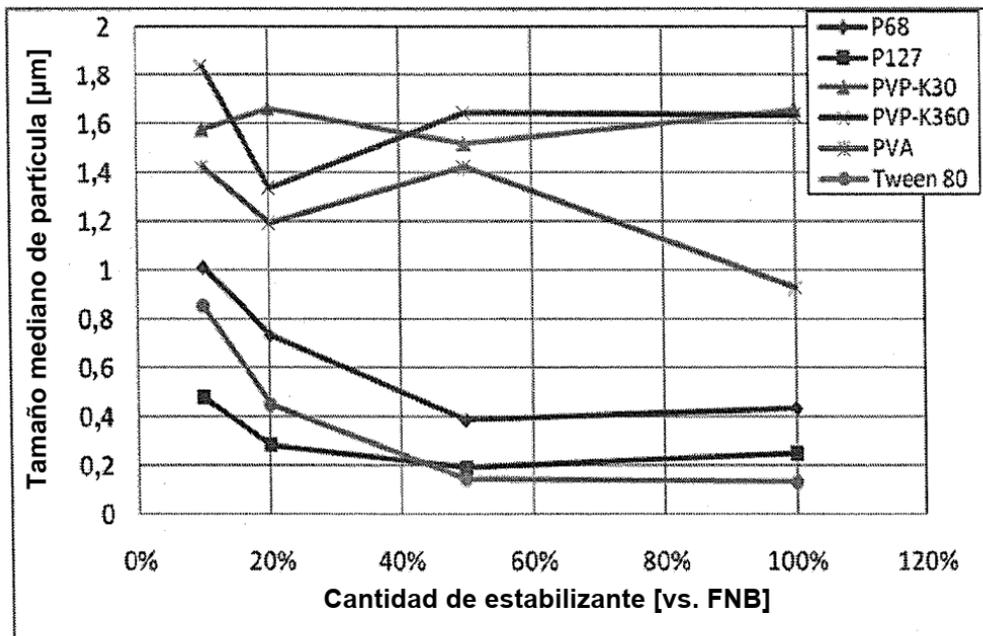


Figura 9

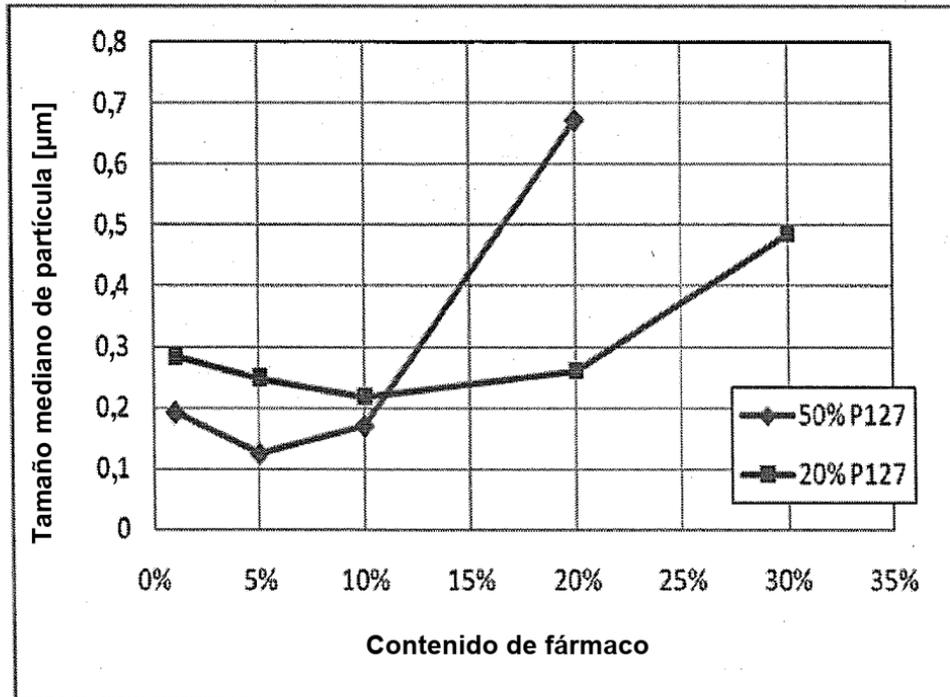


Figura 10

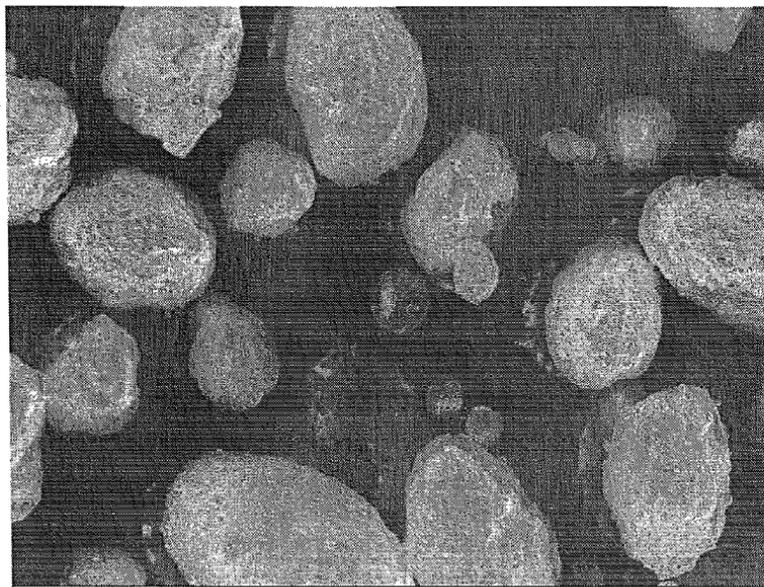


Figura 11

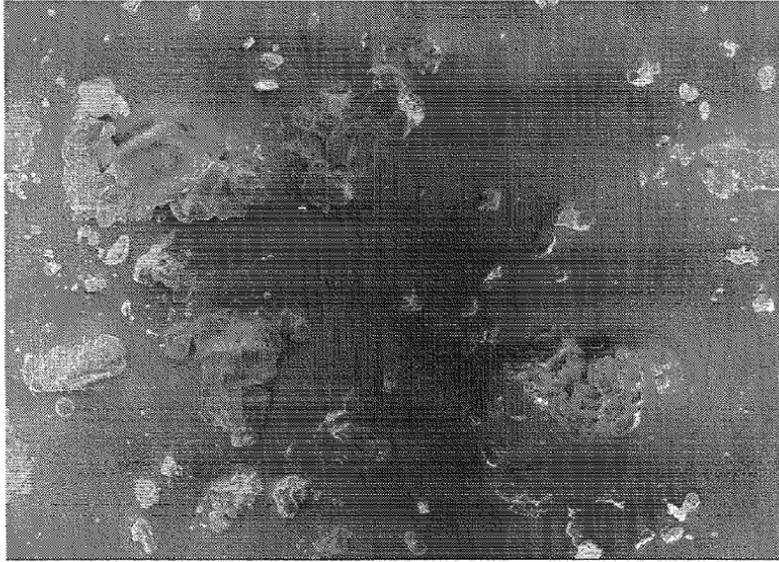


Figura 12A

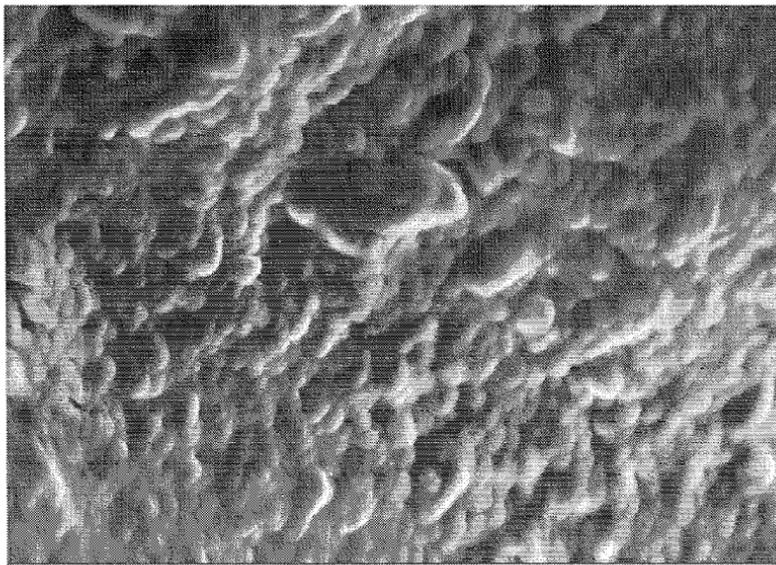


Figura 12B

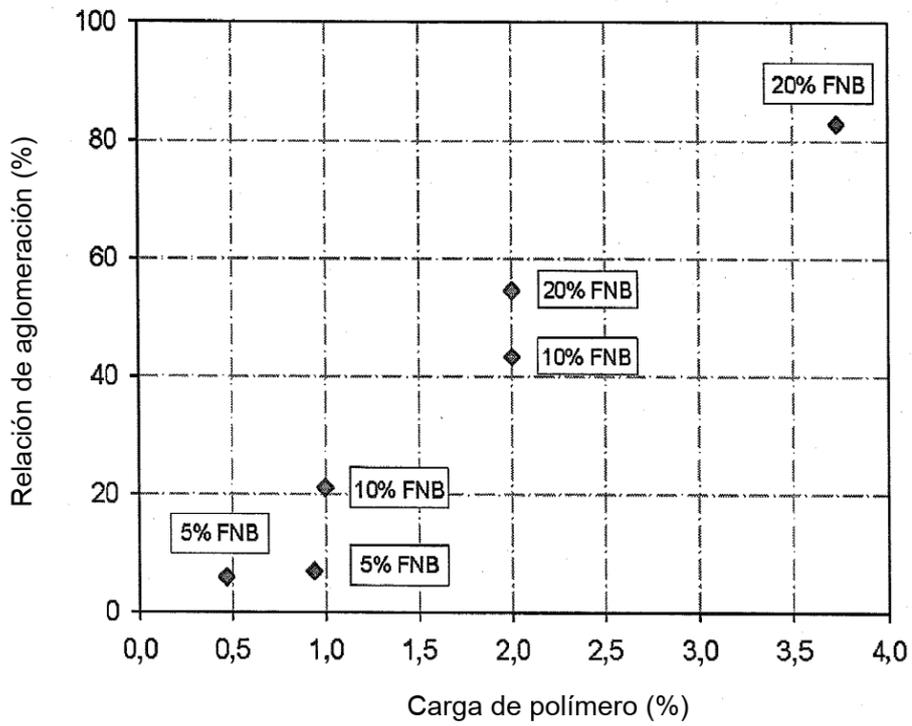


Figura 13

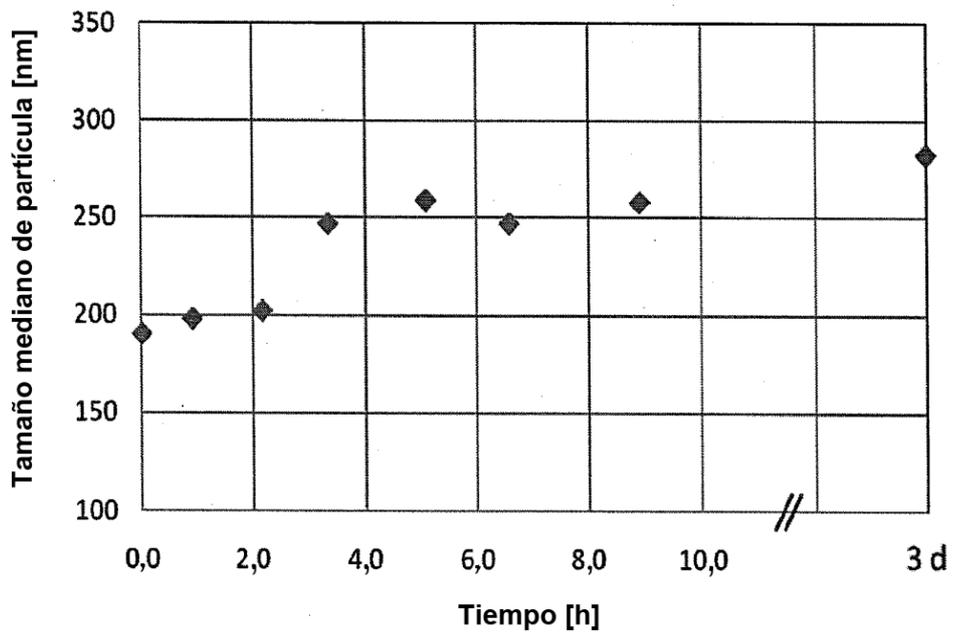


Figura 14

ESTUDIO SAJ-1106022 (1119-11155): CONCENTRACIONES DE FENOFIBRATO EN PLASMA

SUJETO-6

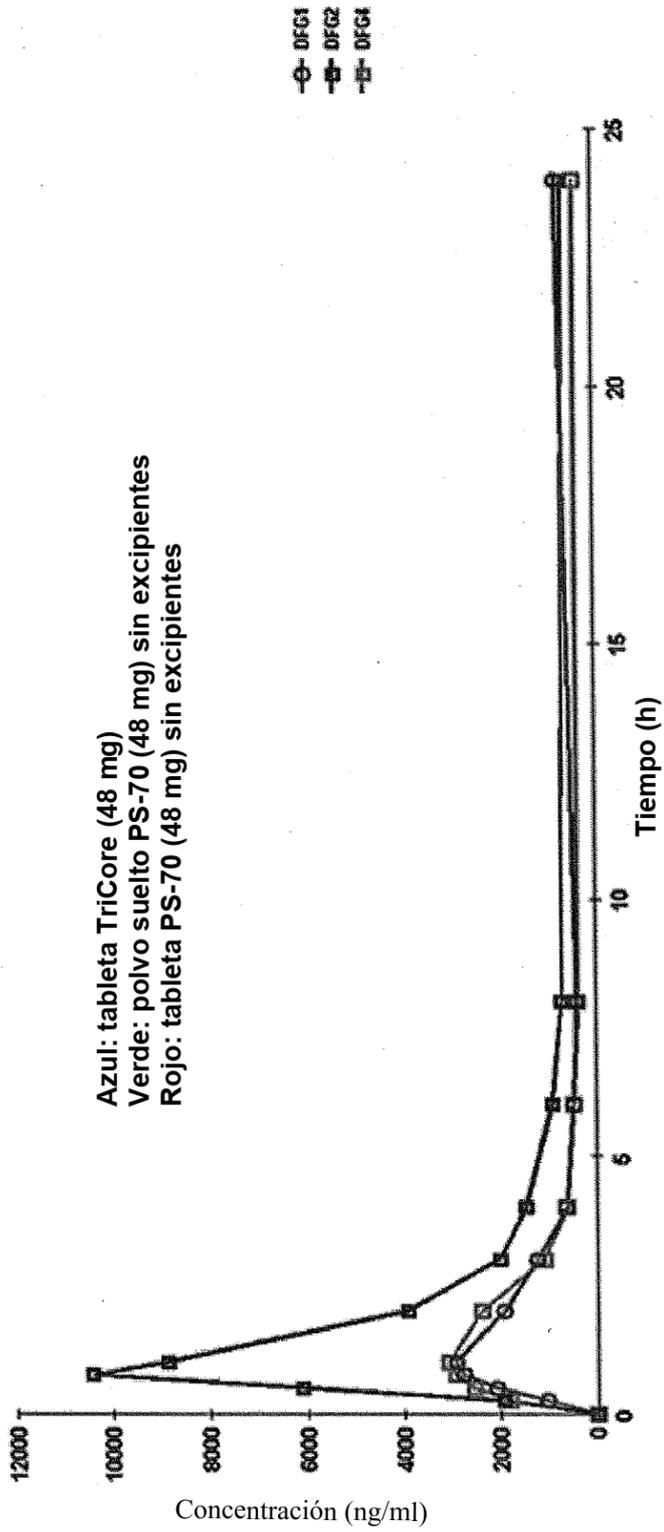


Figura 15

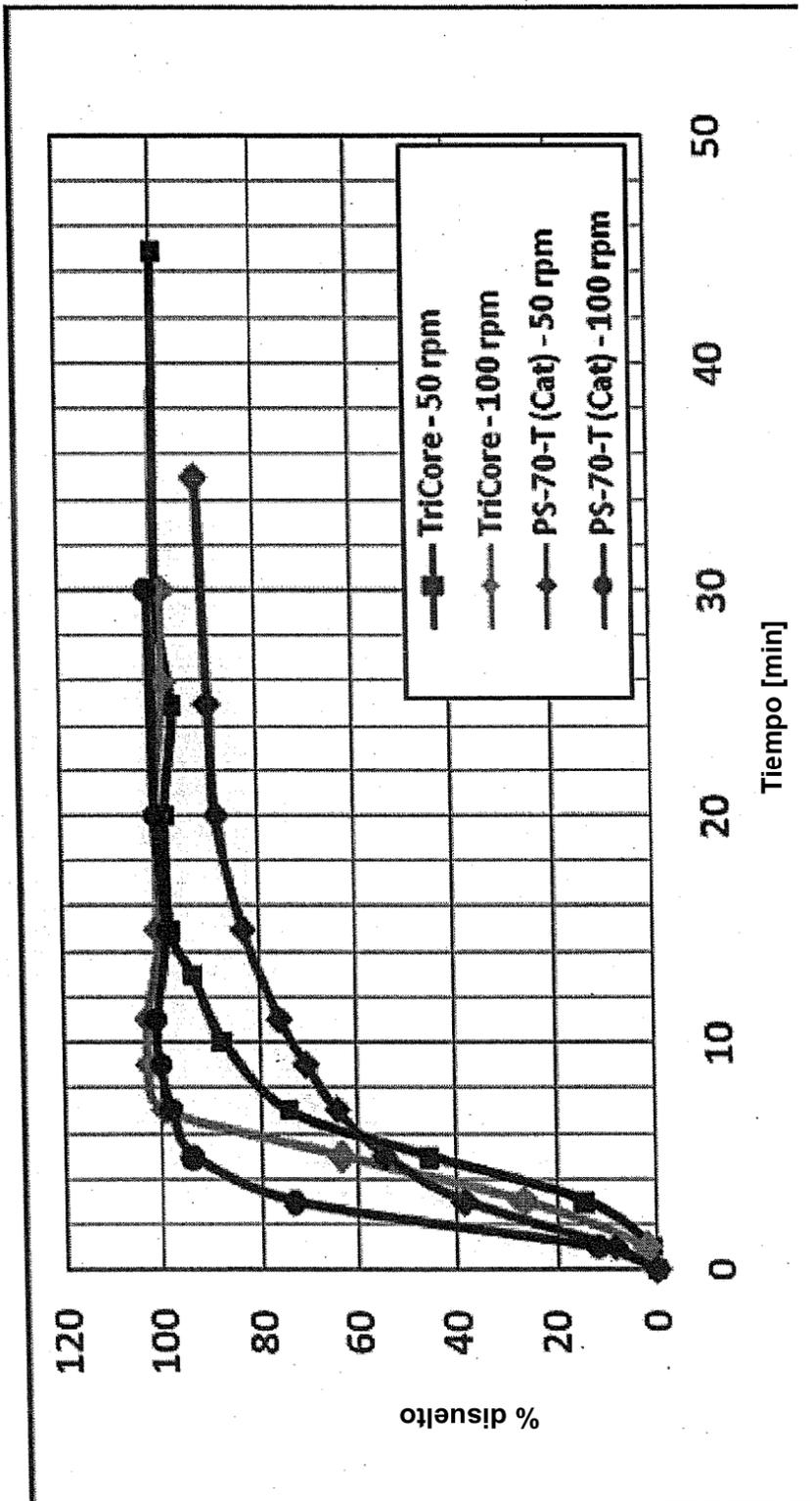


Figura 16

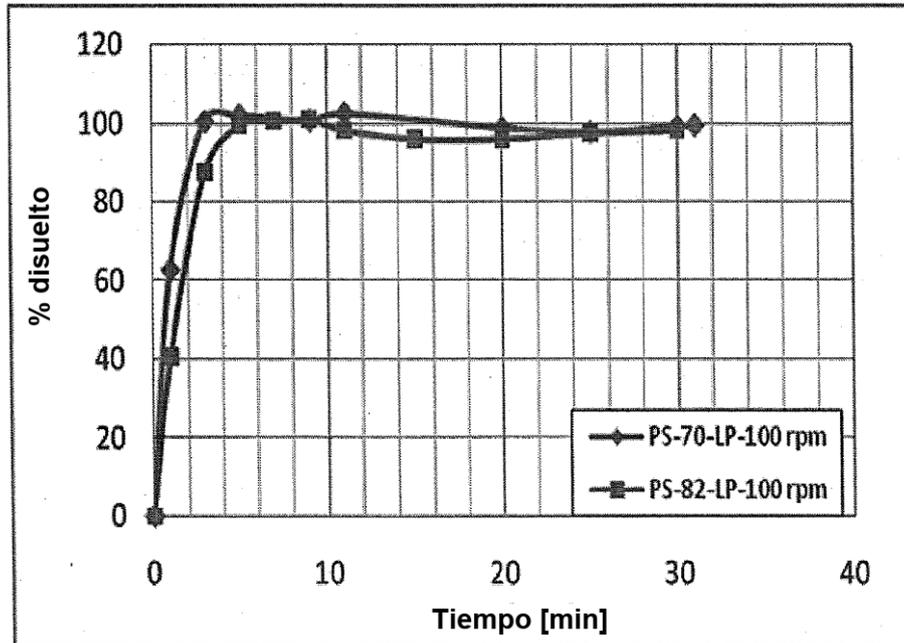


Figura 17

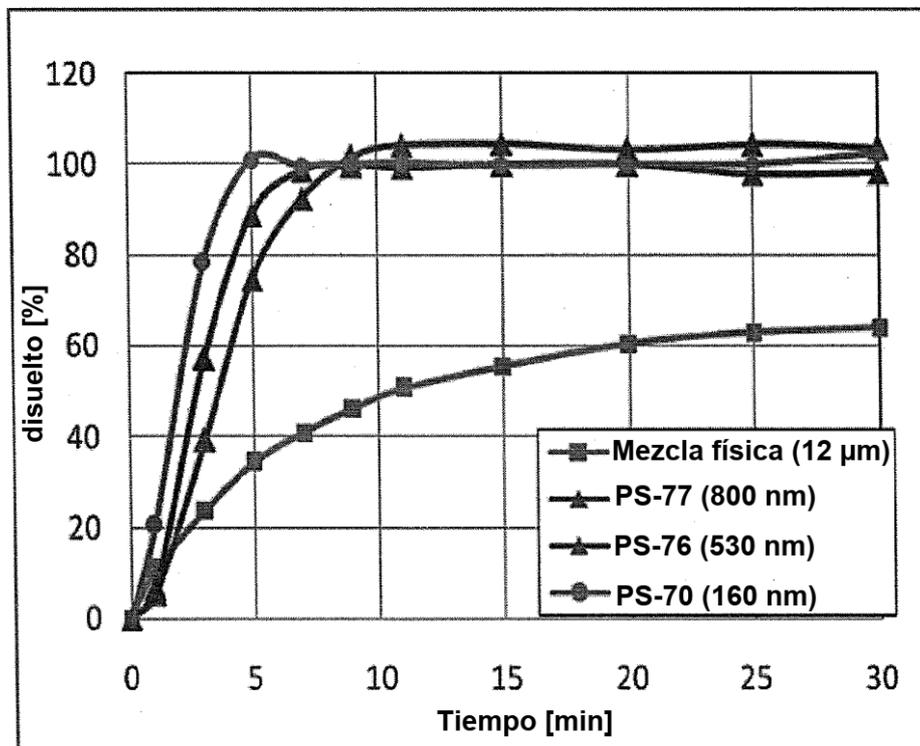


Figura 18

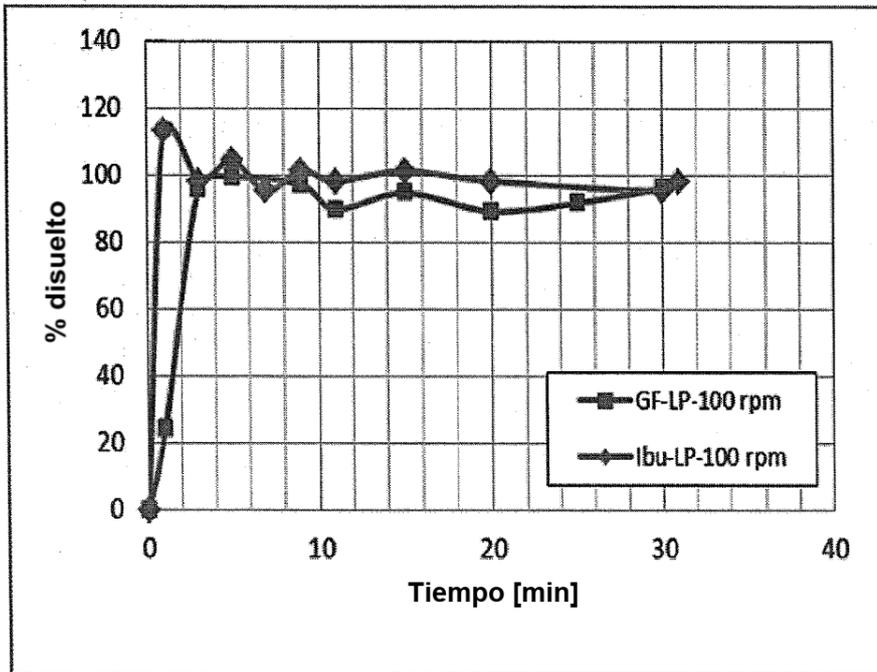


Figura 19

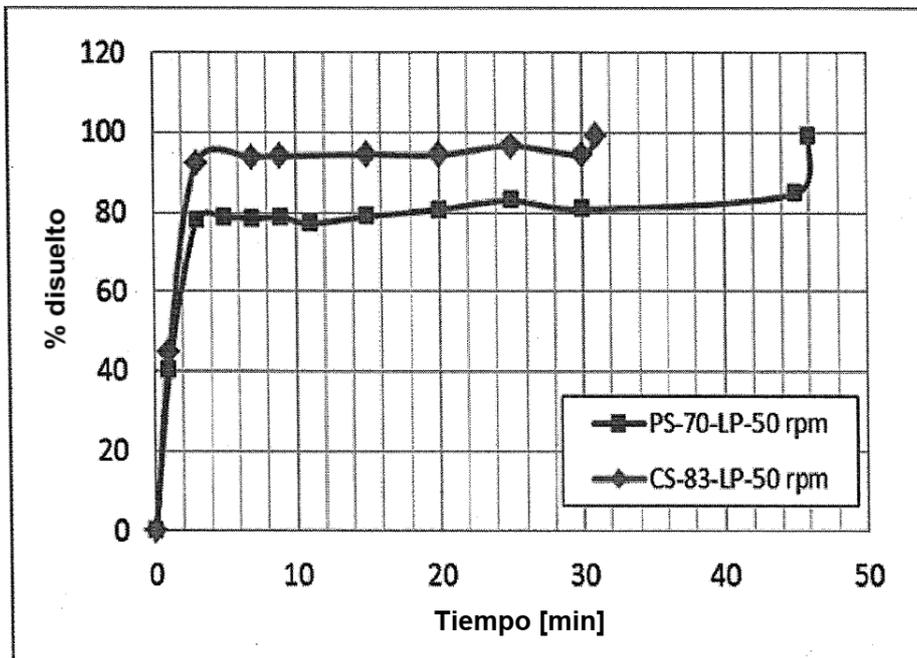


Figura 20

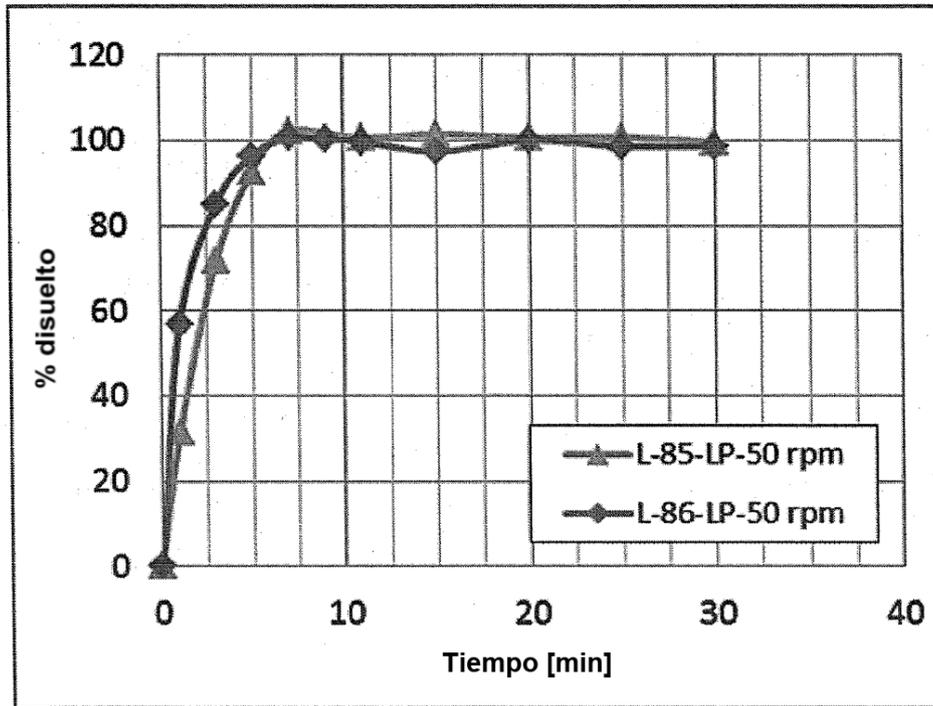


Figura 21

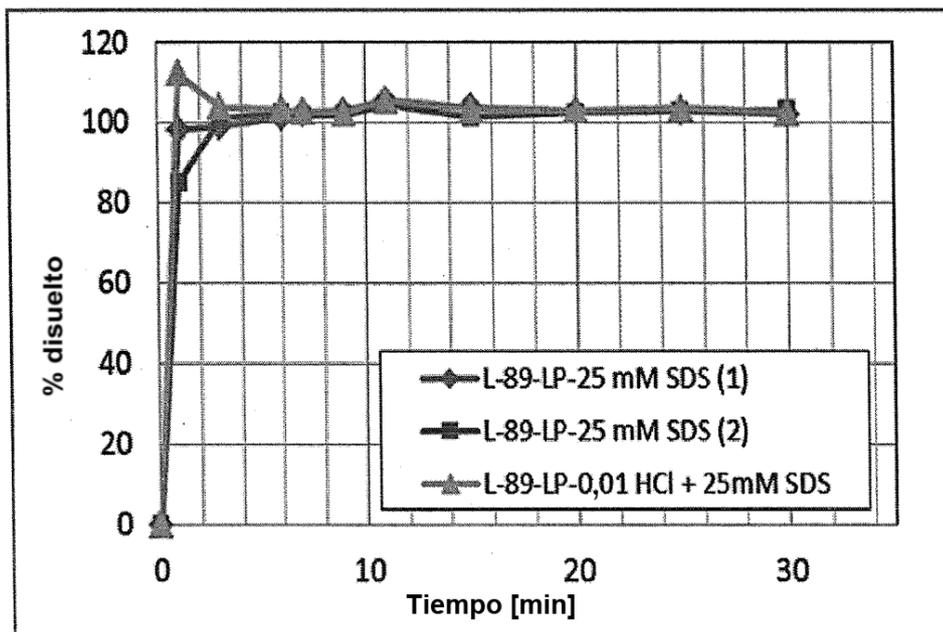


Figura 22

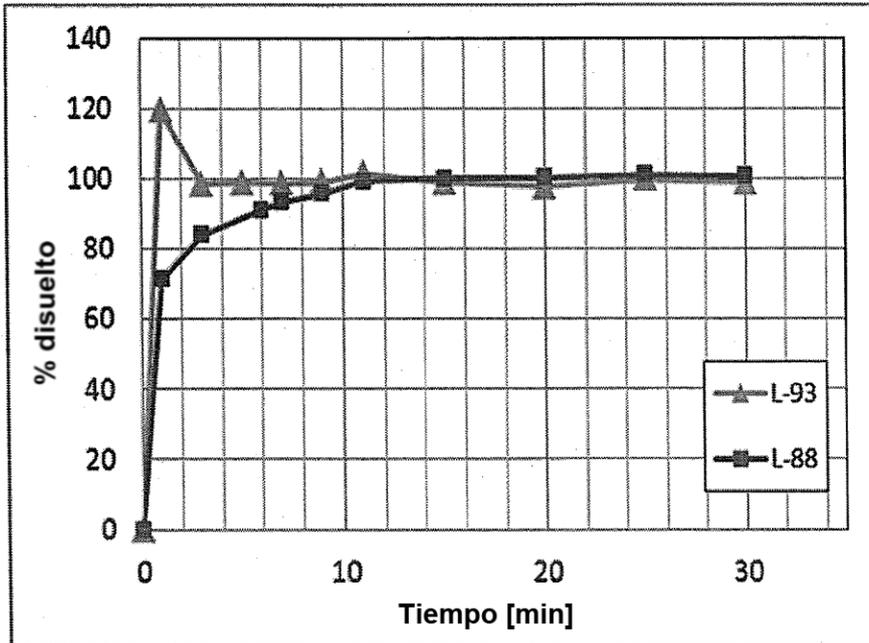


Figura 23

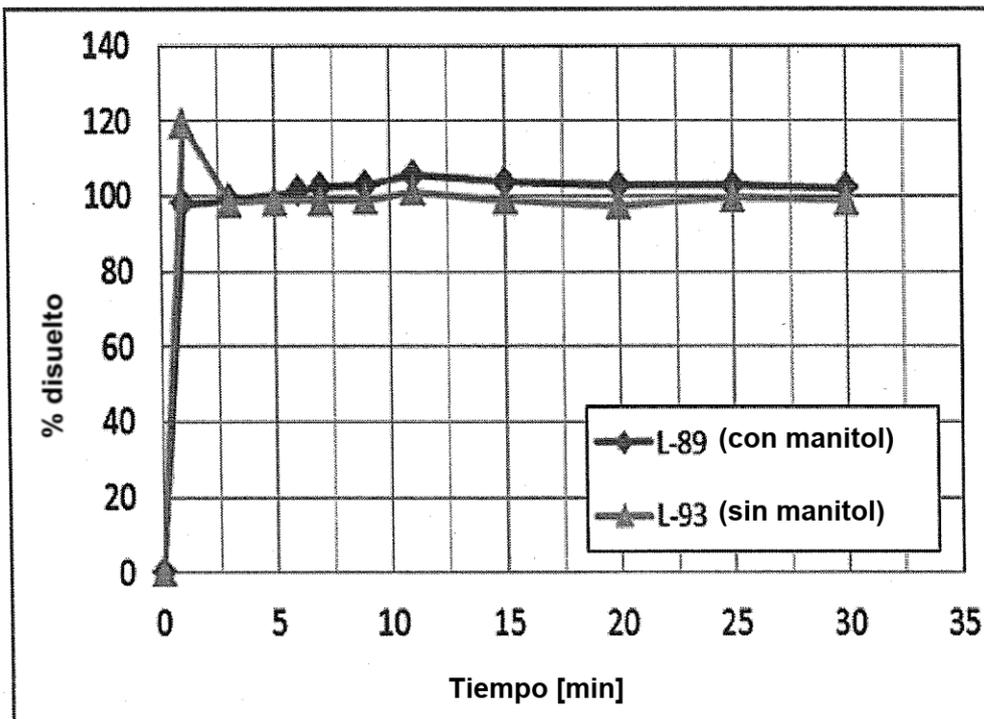


Figura 24

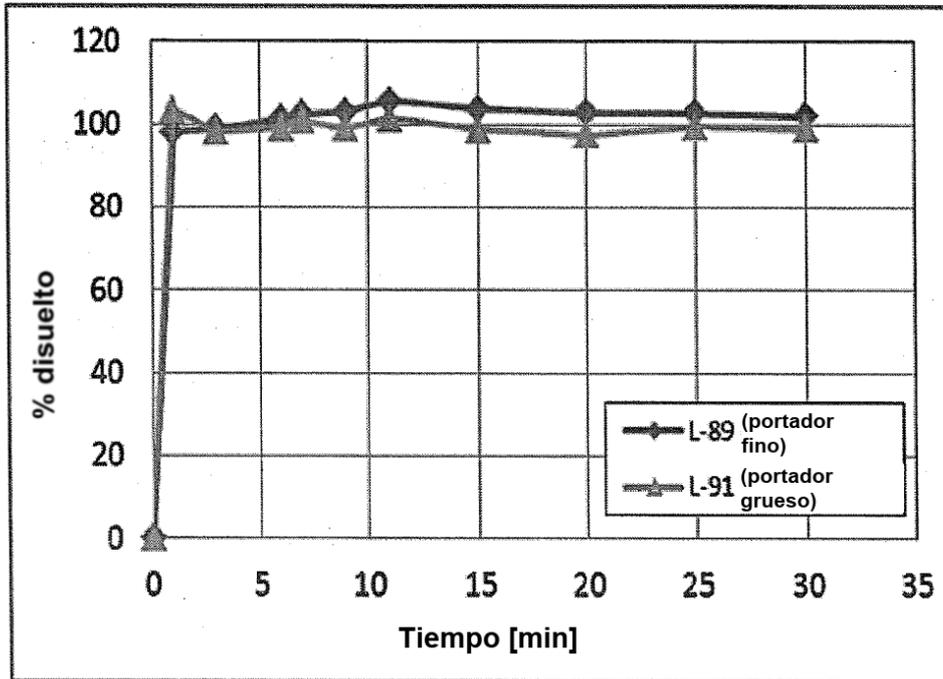


Figura 25

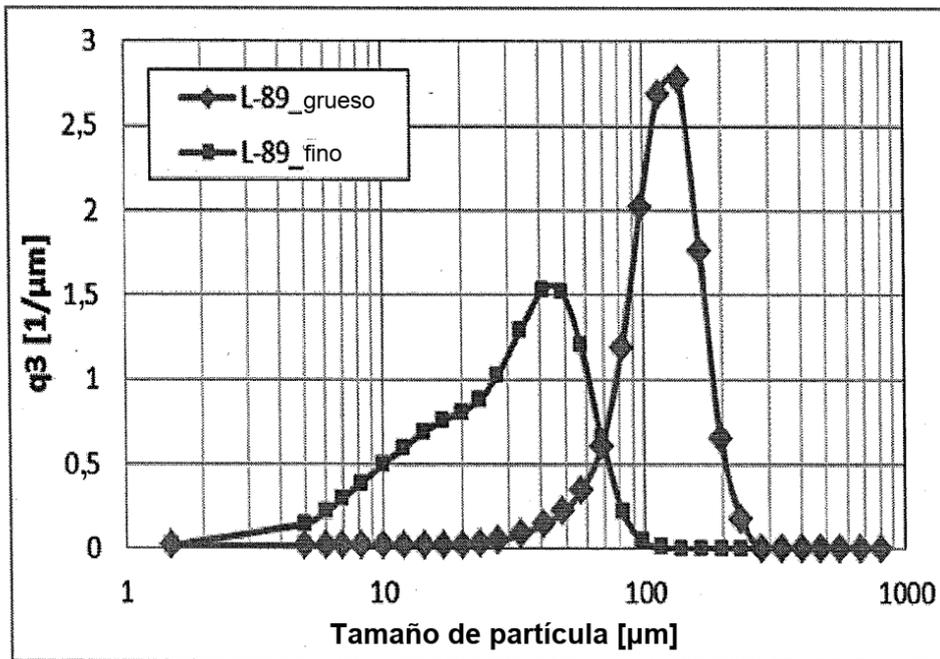


Figura 26

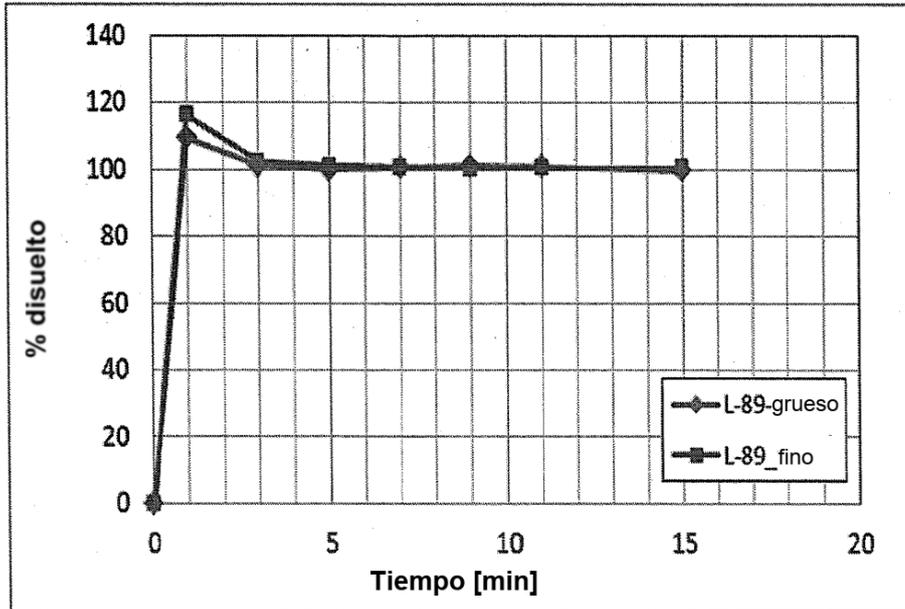


Figura 27

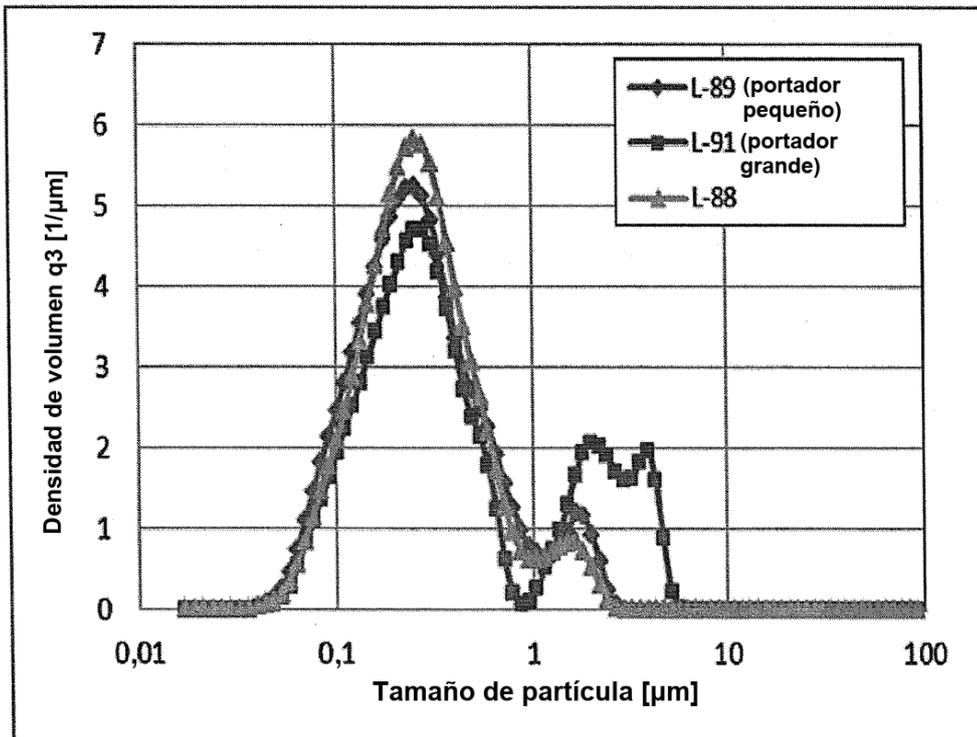


Figura 28

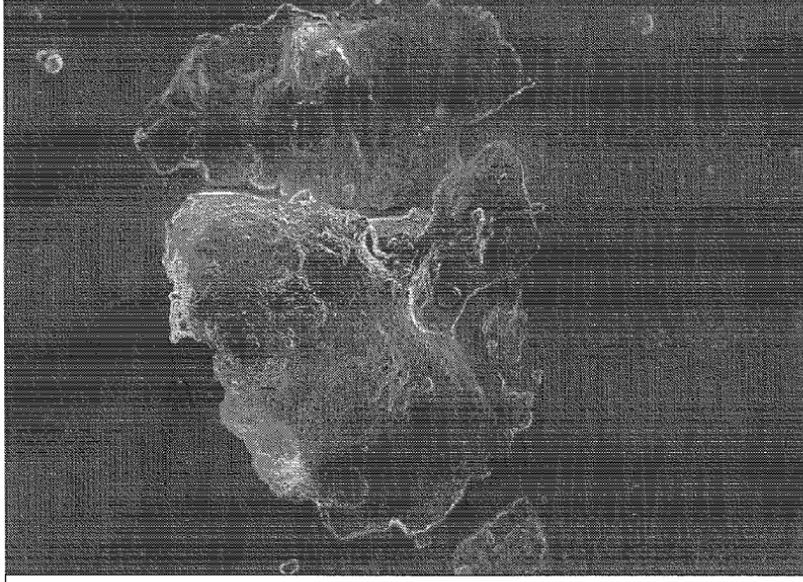


Figura 29A

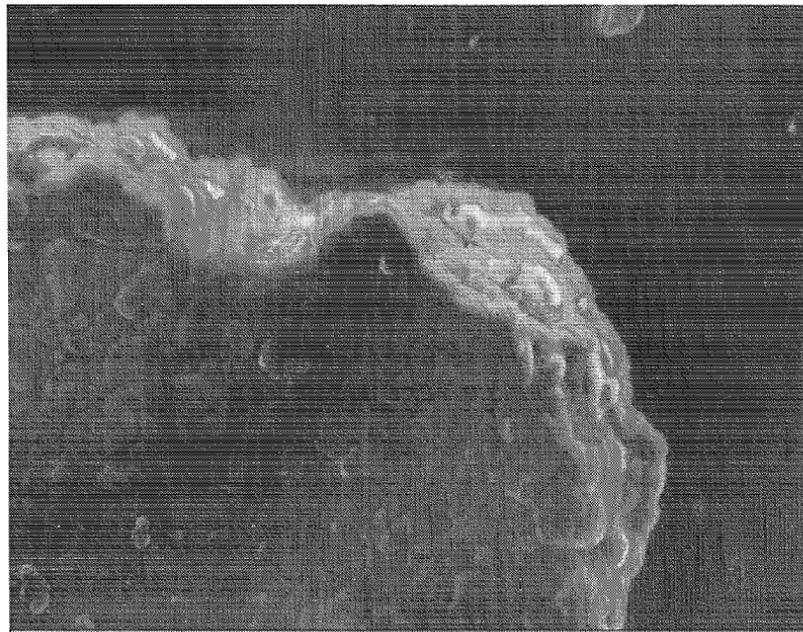


Figura 29B

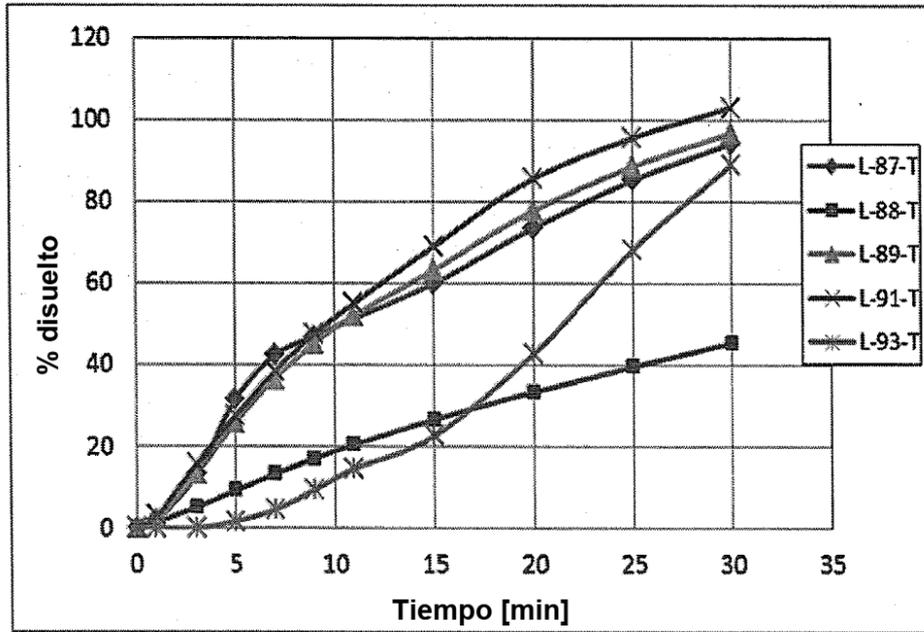


Figura 30

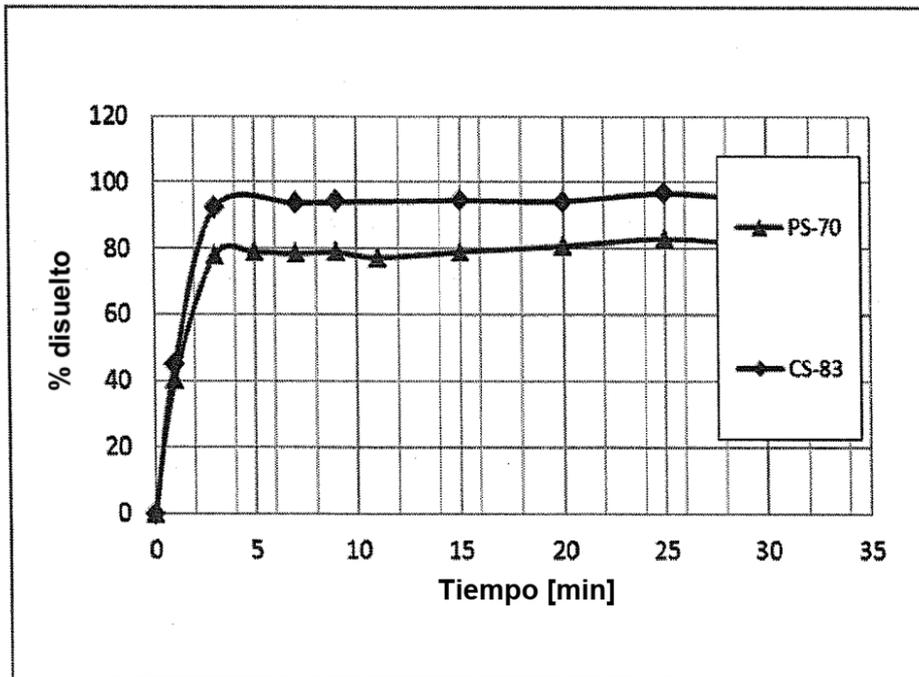


Figura 31

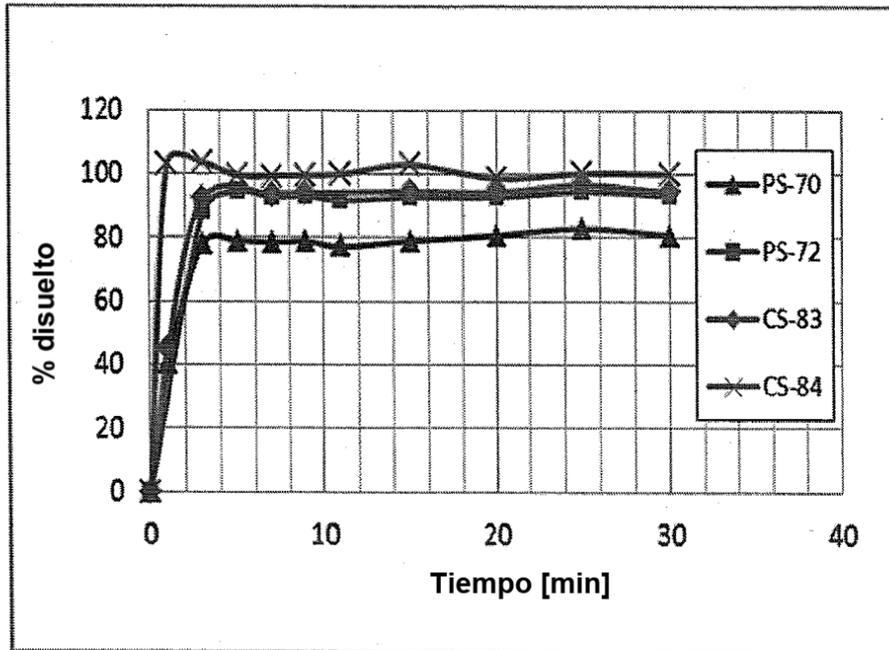


Figura 32

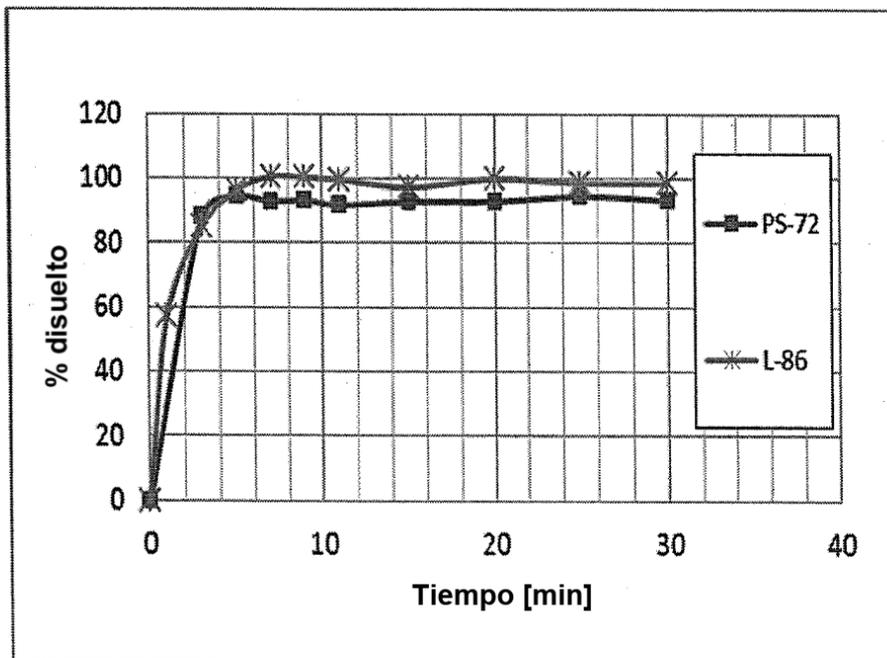


Figura 33

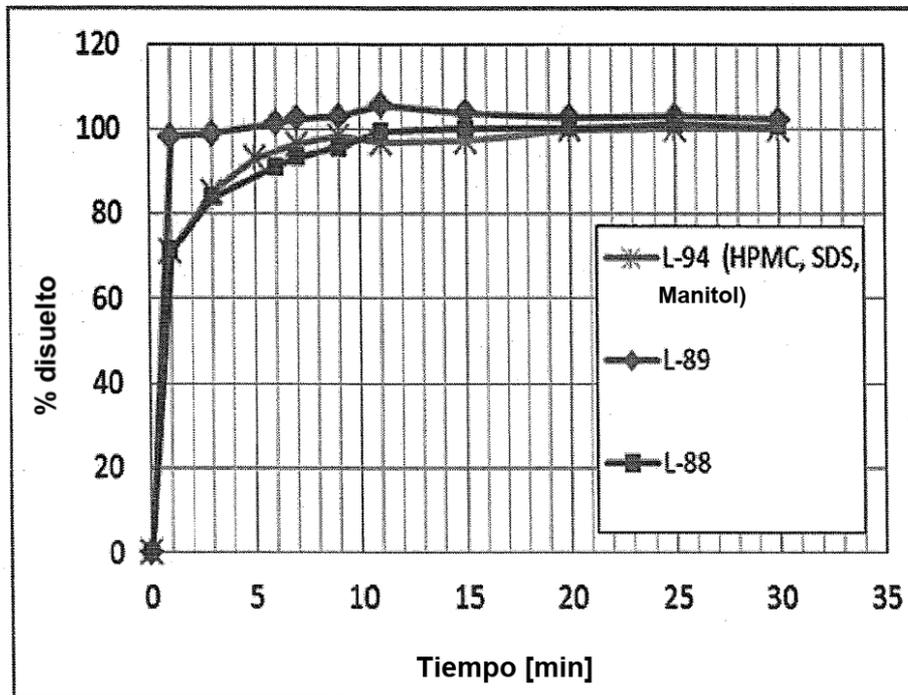


Figura 34

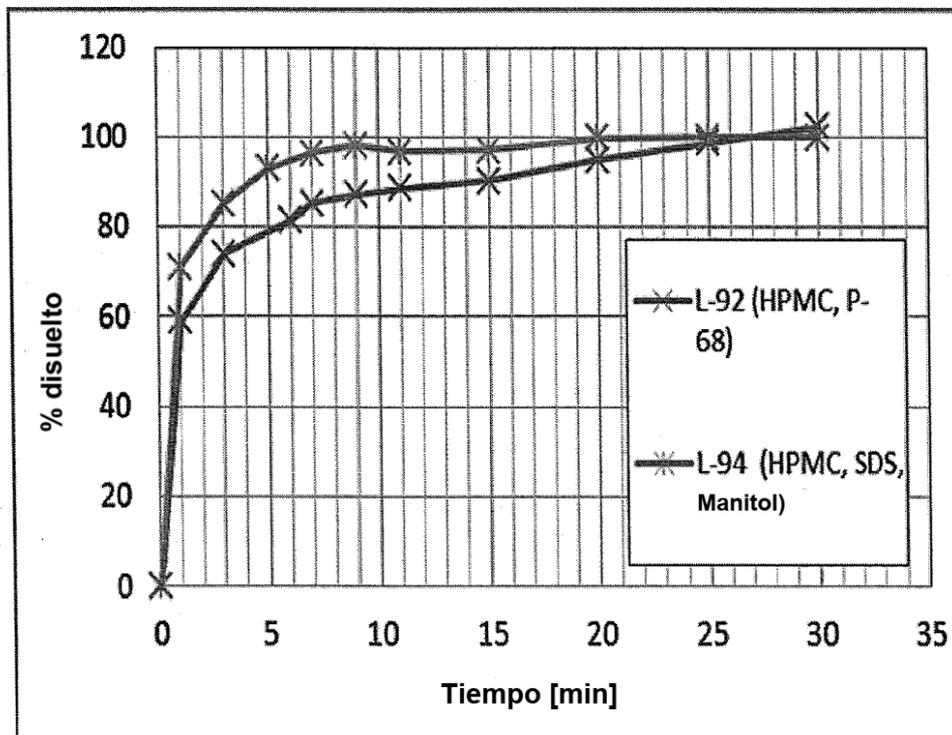


Figura 35

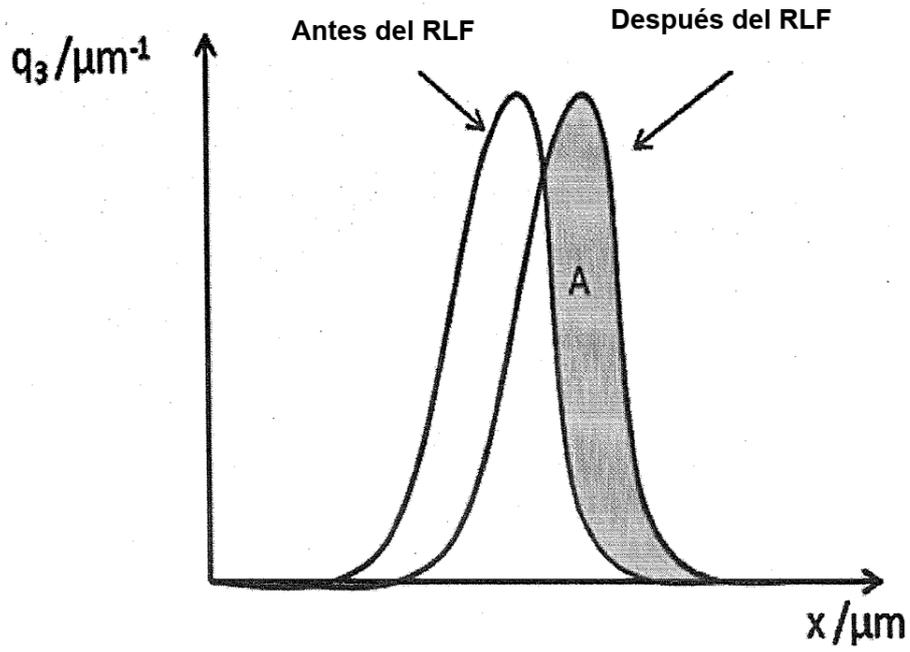


Figura 36

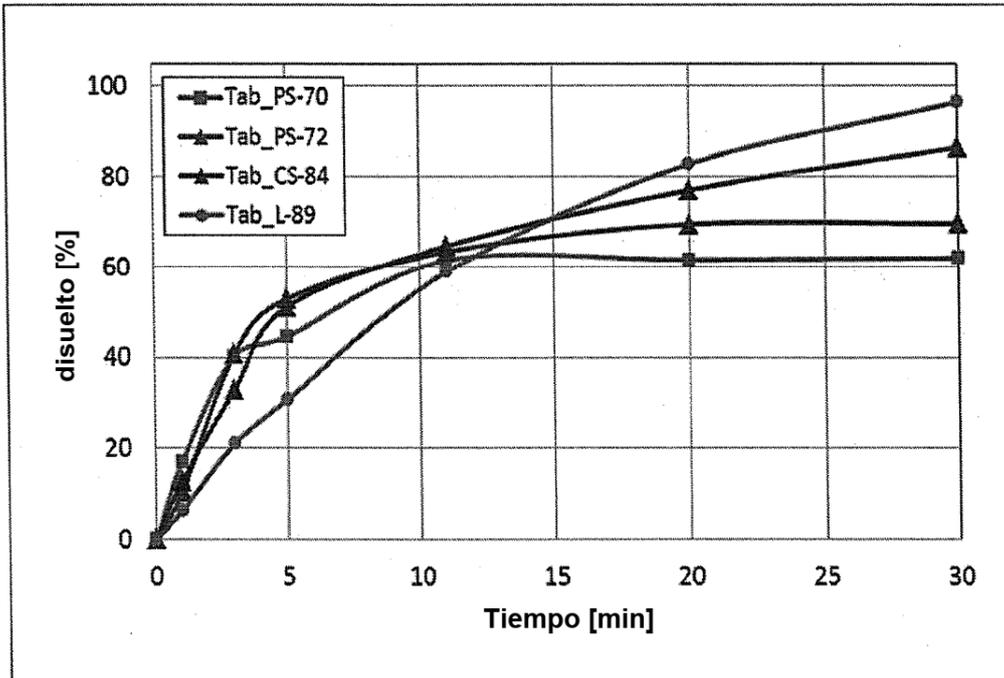


Figura 37

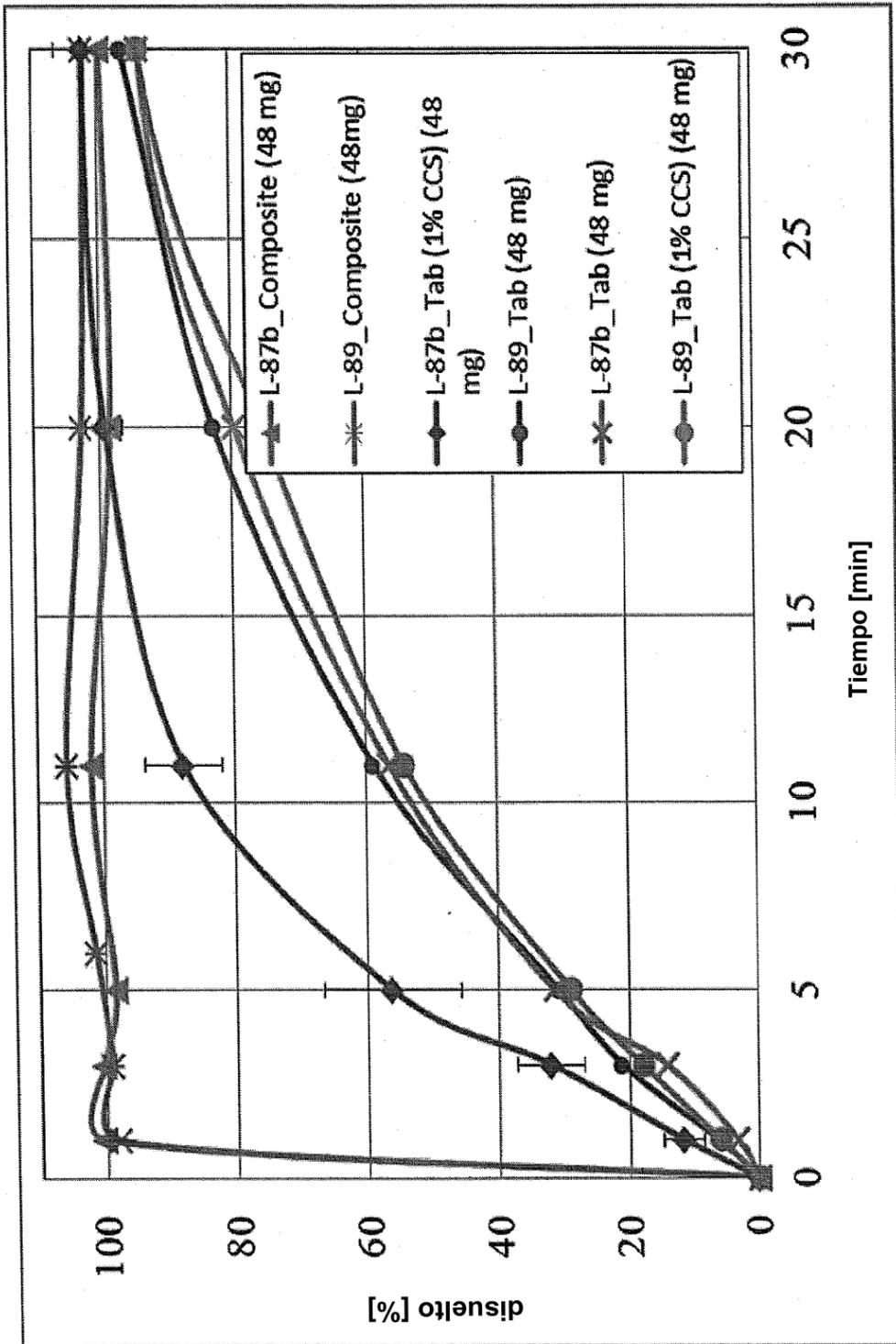


Figura 38A

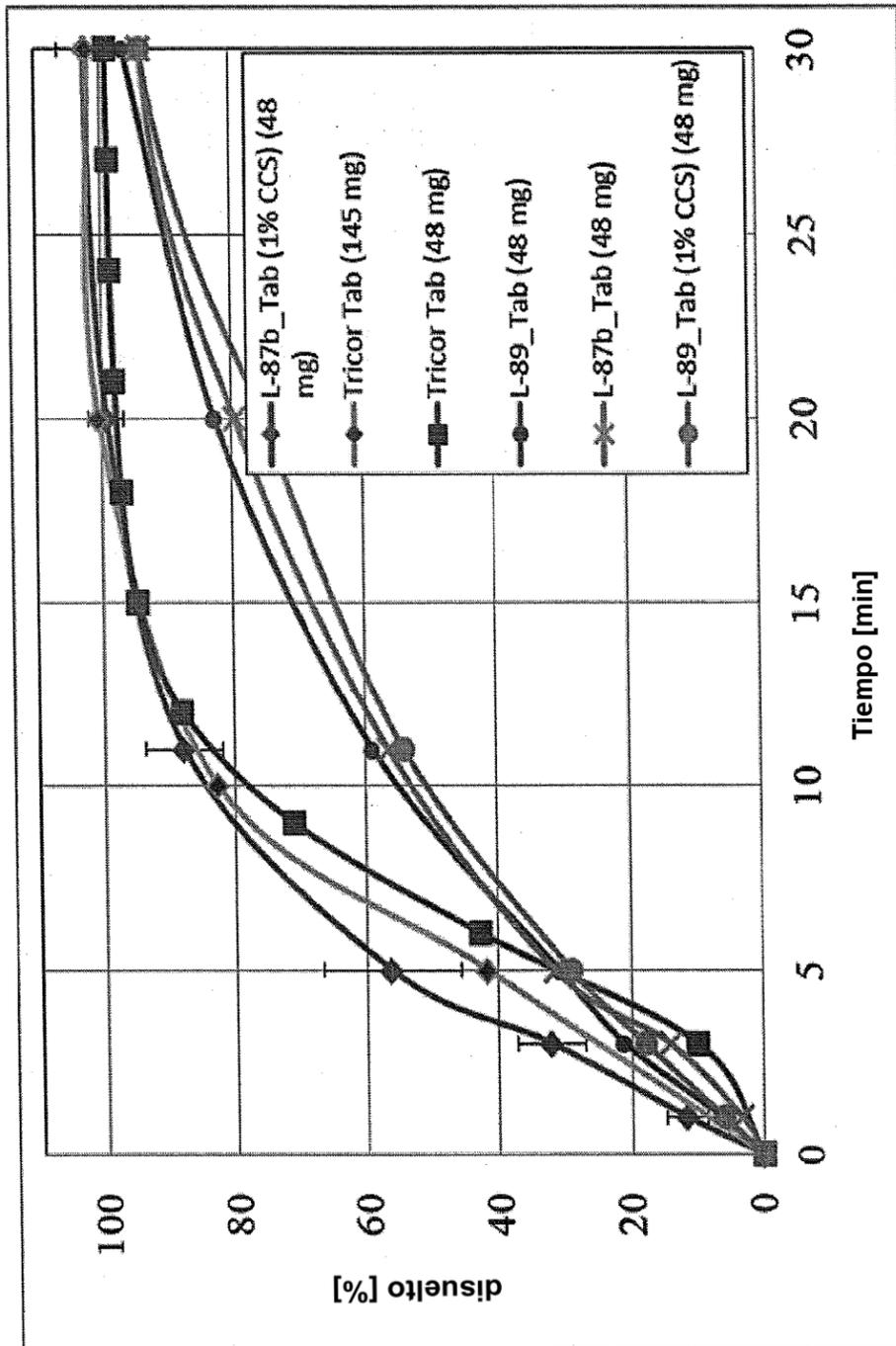


Figura 38B

Figura 38B

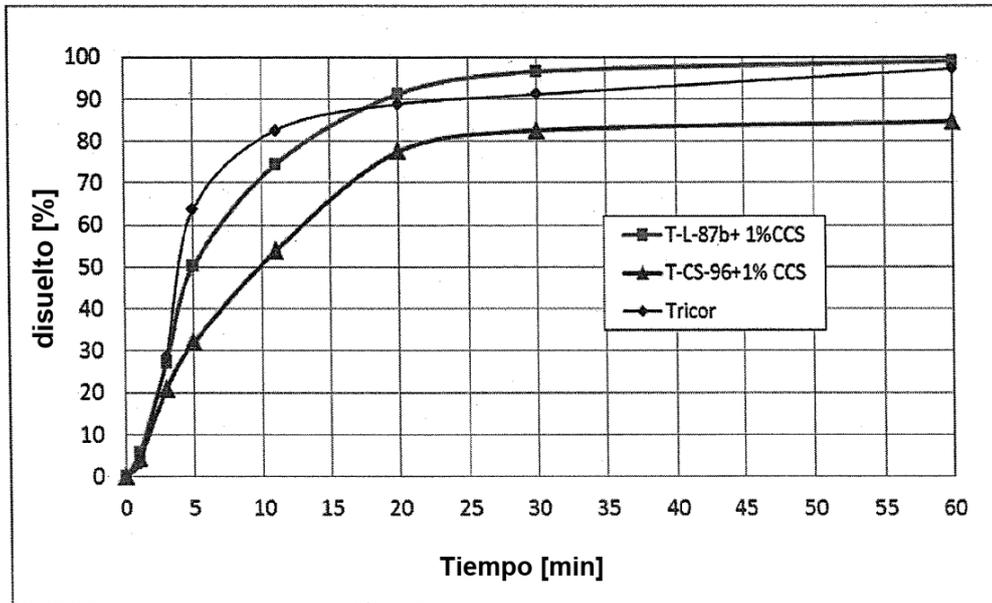


Figura 39

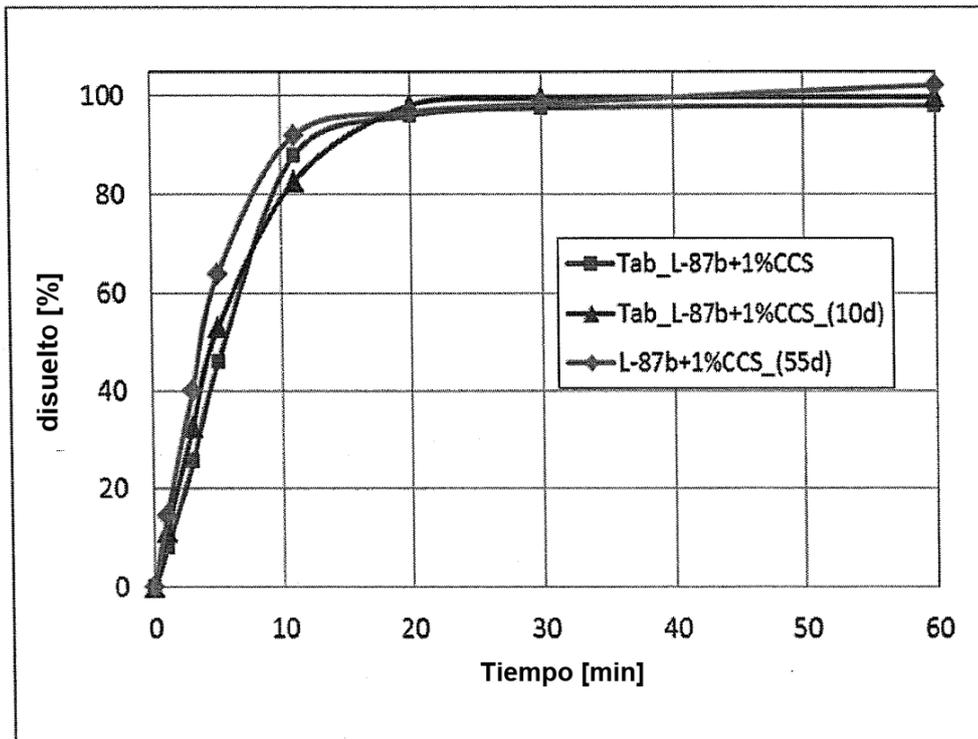


Figura 40

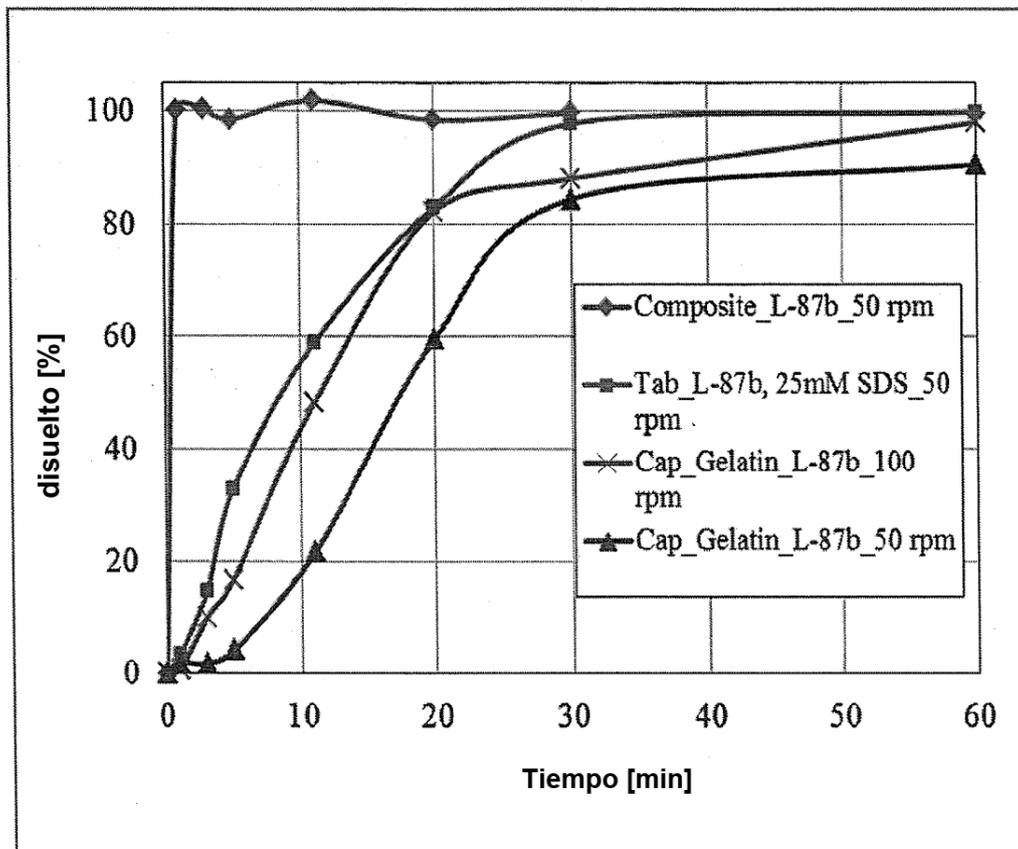


Figura 41