

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 460**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2007 PCT/EP2007/056563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2008 WO08006715**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07786932 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2040680**

54 Título: **Mejoras relacionadas con composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

13.07.2006 GB 0613925

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

06.04.2020

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL (100.0%)
Foundation Building 765 Brownlow Hill
Liverpool, L69 7ZX, GB**

72 Inventor/es:

**DUNCALF, DAVID, JOHN;
FOSTER, ALISON, JAYNE;
LONG, JAMES;
RANNARD, STEVEN, PAUL y
WANG, DONG**

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 752 460 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

Mejoras relacionadas con composiciones farmacéuticas

Campo de la invención

5 [0001] La presente invención hace referencia a mejoras relacionadas con composiciones farmacéuticas. En particular, hace referencia a composiciones farmacéuticamente activas y precursores para estas que contienen una denominada «estatina».

Antecedentes de la invención

10 [0002] Se cree que las estatinas reducen los niveles de colesterol LDL en suero mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). Se conocen varias estatinas, entre las que se incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

15 [0003] Se ha propuesto la utilización de las estatinas para el tratamiento de una enfermedad coronaria, un infarto de miocardio, una apoplejía y una enfermedad arterial periférica, y las estatinas parecen tener un efecto favorable en el tratamiento de la inflamación, la demencia, las afecciones neoplásicas, las cataratas nucleares y/o la hipertensión pulmonar.

[0004] Muchas estatinas muestran una baja solubilidad en agua y son prácticamente insolubles en agua. Esto dificulta su uso eficaz.

20 [0005] Nuestra solicitud de patente internacional en tramitación junto con la presente PCT/GB03/03226 describe la formación de microesferas sólidas porosas que comprenden una red tridimensional de celdas abiertas de un material polimérico soluble en agua. Estas son normalmente materiales «moldeados» formados por la eliminación tanto de agua como de una fase dispersa no acuosa de una emulsión de fase interna alta (HIPE) que tiene un polímero disuelto en la fase acuosa. Las microesferas se forman mediante goteo de la emulsión HIPE en un fluido a baja temperatura, como nitrógeno líquido, y posterior liofilización de las partículas que se forman para eliminar el volumen de la fase acuosa y la fase dispersa. Esto deja atrás el polímero en forma de una estructura «esquelética». Las
25 microesferas se disuelven rápidamente en agua y tienen la notable propiedad de que un componente insoluble en agua disperso en la fase dispersa de la emulsión antes de la congelación y el secado también puede dispersarse en agua sobre la solución del esqueleto polimérico de las microesferas.

30 [0006] WO 2005/011636 da a conocer un proceso de secado por pulverización no basado en emulsión para formar «dispersiones amorfas sólidas» de fármacos en polímeros. En este método, se disuelven un polímero y un fármaco de baja solubilidad en un solvente y se secan por pulverización para formar dispersiones en las cuales el fármaco se encuentra mayormente presente en forma amorfa, en lugar de en forma cristalina.

35 [0007] Nuestras solicitudes en tramitación junto con la presente GB 0501835 y GB 0613925 (presentadas el 13 de julio de 2006) describen cómo pueden elaborarse materiales que formen una nanodispersión en agua, preferiblemente mediante un proceso de secado por pulverización. En la primera de estas solicitudes, los materiales insolubles en agua se disuelven en la fase de solvente de una emulsión. En la segunda, los materiales insolubles en agua se disuelven en un sistema de solventes mixto y coexisten en la misma fase que un agente de estructuración soluble en agua. En ambos casos, el líquido se seca por encima de la temperatura ambiente (por encima de 20 grados Celsius), como mediante secado por pulverización, para producir partículas del agente de estructuración, como un portador, con los materiales insolubles en agua allí dispersos. Al colocar estas partículas en agua, se disuelven y forman una nanodispersión del
40 material insoluble en agua con partículas que suelen encontrarse por debajo de los 300 nm. Este tamaño es similar al de las partículas virales, y el material insoluble en agua se comporta como si se encontrara en solución.

[0008] WO 2003/103640 (Elan Pharma International Ltd) da a conocer formas nanoparticuladas de estatinas (en concreto, lovastatina o simvastatina). Los tamaños de partícula se describen de 2000 nm a 50 nm. Los métodos para la producción de estas nanopartículas incluyen métodos de trituración, molienda, homogeneización y precipitación.

45 [0009] En la presente solicitud, el término «temperatura ambiente» significa 20 grados Celsius y todos los porcentajes son porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario.

Breve descripción de la invención

[0010] Hemos determinado que se puede utilizar tanto el método a base de emulsión como el método de fase única para producir una forma nanodispersada soluble en agua de una estatina.

50 [0011] Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la producción de una composición soluble en agua que comprende una estatina insoluble en agua que comprende las etapas consistentes en:

- a) proporcionar una emulsión que comprenda:

- i) una solución de la estatina insoluble en agua en un solvente no miscible en agua para esta, y
- ii) una solución acuosa de un material portador soluble en agua, y

b) secar la emulsión por pulverización para retirar el agua y el solvente no miscible en agua para obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente de la estatina en el material portador,

5 o

a) proporcionar una solución de fase única que comprenda:

- i) al menos un solvente no acuoso
- ii) opcionalmente, agua
- iii) un material portador soluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii) y

10

iv) una estatina insoluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii), y

b) secar la solución por pulverización para retirar el agua y el solvente miscible en agua para obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente de la estatina en el material portador,

donde, en ambos casos, el tamaño de partículas de diámetro máximo de la estatina nanodispersada en el material portador está por debajo de 800 nm, según se ha medido utilizando dispersión de luz dinámica, y

15

donde, en ambos casos, el material portador soluble en agua incluye:

- (a) al menos un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en: polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y
- (b) al menos un tensioactivo seleccionado de entre el grupo consistente en: materiales de PEG/PPG Pluronic™ y tensioactivos de éster de sorbitán.

20

[0012] Por practicidad, en el presente documento se hace referencia al método de la parte (a) como método de «emulsión», y se hace referencia al método de la parte (b) como método de «fase única».

25

[0013] El método preferido de determinación de tamaños de partícula para los productos dispersos de la presente invención utiliza un instrumento de dispersión de luz dinámica (Nano S, elaborado por Malvern Instruments, Reino Unido). Específicamente, el Nano S de Malvern Instruments usa un láser de helio-neón rojo (633 nm) de 4 mW para iluminar una curvatura UV de calidad óptica estándar que contiene una suspensión de material. Los tamaños de partícula que se mencionan en la presente solicitud son los obtenidos con dicho aparato, utilizando el protocolo estándar. Los tamaños de partícula en productos sólidos son los tamaños de partícula que se derivan de la medición del tamaño de partícula obtenido mediante la solución del sólido en agua y la medición del tamaño de partícula. Preferiblemente, el diámetro máximo de la estatina insoluble en agua se encuentra por debajo de 800 nm. Más preferiblemente, el diámetro máximo de la estatina insoluble en agua se encuentra por debajo de 500 nm. En un modo de realización particularmente preferido de la invención, el diámetro máximo de la estatina insoluble en agua se encuentra por debajo de 200 nm.

35

[0014] Se cree que la reducción del tamaño de partícula en la nanodispersión eventual presenta beneficios considerables en la mejora de la disponibilidad del material que, de lo contrario, sería insoluble en agua. Esto se considera particularmente beneficioso cuando se busca una mejor biodisponibilidad o en aplicaciones similares, en las que se deben evitar concentraciones locales elevadas del material. Asimismo, se cree que las nanodispersiones con un tamaño de partícula pequeño son más estables que las que tienen un mayor tamaño de partícula.

40

[0015] En el contexto de la presente invención, «insoluble en agua», según se aplica a la estatina, significa que su solubilidad en agua es inferior a 10 g/L. Preferiblemente, la estatina insoluble en agua tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente (20 grados Celsius) inferior a 5 g/L, preferiblemente inferior a 1 g/L, de forma especialmente preferible inferior a 150 mg/L, incluso más preferiblemente inferior a 100 mg/L. Este nivel de solubilidad proporciona la interpretación deseada del significado de «insoluble en agua» en la presente memoria.

45

[0016] Las estatinas insolubles en agua preferidas incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y derivados insolubles en agua de estas. Por ejemplo, el intervalo de solubilidades de lovastatina, mevastatina y simvastatina se encuentra entre 0,0013-0,0015 mg/ml.

[0017] En el contexto de la presente invención, sustancialmente libre de solvente significa que el contenido libre de solvente del producto es inferior al 15 % en peso, preferiblemente inferior al 10 % en peso, más preferiblemente inferior al 5 % en peso y siendo lo más preferible inferior al 2 % en peso.

[0018] En el contexto de la presente invención, resulta esencial que tanto el material portador como la estatina se encuentren esencialmente disueltos por completo en sus respectivos solventes antes de la etapa de secado. La enseñanza del secado de suspensiones no se encuentra dentro del ámbito de la presente memoria. Para evitar cualquier duda, este es por lo tanto el caso con un contenido de sólidos de la emulsión o la mezcla que permite:

- 5 a) proporcionar una mezcla de fase única que comprenda:
- i) al menos un solvente no acuoso
 - ii) opcionalmente, agua
 - iii) un material portador soluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii) y
 - iv) una estatina insoluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii), y
- 10 b) secar la solución para retirar el agua y el solvente miscible en agua para obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente de la estatina en el material portador.,

[0019] Por motivos de practicidad, esta clase de método se denomina en el presente documento el método «de fase única».

15 [0020] En el contexto de la presente invención, sustancialmente libre de solvente significa que el contenido libre de solvente del producto es inferior al 15 % en peso, preferiblemente inferior al 10 % en peso, más preferiblemente inferior al 5 % en peso y siendo lo más preferible inferior al 2 % en peso.

20 [0021] En el contexto de la presente invención, resulta esencial que tanto el material portador como la estatina se encuentren esencialmente disueltos por completo en sus respectivos solventes antes de la etapa de secado. La enseñanza del secado de suspensiones no se encuentra dentro del ámbito de la presente memoria. Para evitar cualquier duda, este es por lo tanto el caso con un contenido de sólidos en la emulsión o la mezcla tal que más del 90 % en peso, preferiblemente más de 95 % y más preferiblemente más del 98 % de los materiales solubles presentes se encuentran en solución antes de la etapa de secado.

25 [0022] En relación con los métodos mencionados anteriormente, la estatina preferida y los materiales portadores preferidos son tal como se han descrito anteriormente y se elaboran según la descripción más detallada posterior. De manera similar, las características físicas preferidas del material son tal como se han descrito anteriormente.

30 [0023] El método preferido es el de «de fase única», en el cual tanto la estatina como el material portador se disuelven en una fase que comprende al menos un otro solvente no acuoso (y, opcionalmente, agua). Se considera que esto es más eficaz para obtener un tamaño de partícula más pequeño para la estatina nanodispersada. Preferiblemente, la etapa de secado retira de forma simultánea el agua y otros solventes y, más preferiblemente, el secado se logra mediante secado por pulverización por encima de la temperatura ambiente.

[0024] Los productos que se pueden obtener mediante los aspectos del proceso de la presente invención son adecuados para su utilización en la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad coronaria, un infarto de miocardio, una apoplejía, una enfermedad arterial periférica, inflamación, demencia, afecciones neoplásicas, cataratas nucleares e/o hipertensión pulmonar.

35 [0025] Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad coronaria, un infarto de miocardio, una apoplejía, una enfermedad arterial periférica, inflamación, demencia, afecciones neoplásicas, cataratas nucleares e/o hipertensión pulmonar, que comprende la etapa de preparación de una composición según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

40 [0026] A continuación se describen de forma más detallada diversas características y modos de realización preferidos de la presente invención.

Estatinas:

45 [0027] Como se ha indicado anteriormente, los fármacos antiparasitarios insolubles en agua preferidos son fármacos contra la malaria insolubles en agua seleccionados de entre el grupo consistente en atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y derivados y mezclas de estos. Estos pueden estar presentes como el único principio farmacéuticamente activo en composiciones según la presente invención o en conjunto con otros fármacos para proporcionar lo que se denomina una «terapia combinada». Como ejemplo ilustrativo, la simvastatina también está disponible en una formulación combinada con ezetimiba.

Forma del producto dispersable en agua:

5 **[0028]** La presente invención proporciona un método para la obtención de una forma dispersable en agua de un material que de lo contrario sería insoluble en agua. Esta se prepara mediante la formación de una solución o emulsión intermedia, no completamente acuosa, en la cual se disuelven tanto un material portador soluble en agua como la estatina insoluble en agua. Al retirar los solventes, la estatina insoluble queda dispersa en todo el material portador soluble en agua. Los materiales portadores adecuados se describen con mayor detalle a continuación.

10 **[0029]** No se comprende completamente la estructura del material que se obtiene tras la etapa de secado. Se cree que los materiales secos resultantes no se encuentran encapsulados, dado que no hay cuerpos macroscópicos separados de los materiales insolubles en agua en el producto seco. Tampoco son «emulsiones secas» los materiales secos, ya que poca o ninguna parte del solvente volátil que comprende la fase «oleosa» de la emulsión permanece después de la etapa de secado. Al agregar agua al producto seco, la emulsión no se reforma, como ocurriría con una «emulsión seca». También se cree que las composiciones no son las denominadas soluciones sólidas, ya que en la presente invención las proporciones de los componentes presentes pueden variar sin perder los beneficios. Asimismo, a partir de los estudios con DSC y rayos X, se considera que las composiciones de la invención no son soluciones sólidas, sino que comprenden mezclas con separación de fases en nanoescala.

15 **[0030]** Preferiblemente, las composiciones que se producen tras la etapa de secado comprenden la estatina y el portador en una proporción en peso de 1:500 a 1:1 (como estatina:portador), prefiriéndose 1:100 a 1:1. Los niveles típicos de aproximadamente 10-30 % en peso de estatina insoluble en agua y 90-70 % en peso de portador pueden obtenerse mediante secado por pulverización.

20 **[0031]** Mediante el método de la presente invención, el tamaño de partícula de los materiales de estatina puede reducirse a menos de 100 nm y puede reducirse a aproximadamente 15 nm. Los tamaños de partícula preferidos se encuentran en el intervalo de 40-15 nm.

Método de preparación de «emulsión»:

[0032] En un método preferido según la invención, el solvente de la estatina insoluble en agua no es miscible en agua. Por lo tanto, al mezclarse con agua, esta puede formar una emulsión.

25 **[0033]** Preferiblemente, la fase no acuosa comprende desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 95 % v/v de la emulsión, más preferiblemente desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 68 % v/v.

30 **[0034]** Las emulsiones se preparan normalmente bajo condiciones que son bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, usando una barra de agitación magnética, un homogeneizador, un sonicador o un agitador mecánico rotacional. No es necesario que las emulsiones sean particularmente estables, siempre que no experimenten una separación de fases excesiva antes del secado.

[0035] La homogeneización con un dispositivo de mezcla de alto cizallamiento es una forma particularmente preferida de realizar una emulsión en la cual la fase acuosa es la fase continua. Se cree que esta evitación de la emulsión gruesa y la reducción del tamaño de las gotas de la fase dispersa de la emulsión da como resultado una dispersión mejorada del material de «carga útil» en el producto seco.

35 **[0036]** En un método preferido según la invención, se elabora una emulsión continua acuosa con un tamaño medio de gota en fase dispersa (utilizando la intensidad máxima de Malvern) de entre 500 nm y 5 000 nm. Hemos descubierto que un homogeneizador de laboratorio de tipo «Ultra-Turrax» T25 (o equivalente) proporciona una emulsión adecuada si se utiliza durante más de un minuto por encima de 10 000 rpm.

40 **[0037]** Existe una relación direccional entre el tamaño de gota de la emulsión y el tamaño de las partículas del material de «carga útil», que puede detectarse tras la dispersión de los materiales de la invención en solución acuosa. Hemos determinado que un aumento en la velocidad de homogeneización de las emulsiones precursoras puede disminuir el tamaño de partícula final tras la redisolución.

45 **[0038]** Se estima que el tamaño de partícula de redisuelta puede reducirse a casi la mitad si se aumenta la velocidad de homogeneización de 13 500 rpm a 21 500 rpm. También se cree que el tiempo de homogeneización incide en el control del tamaño de partícula redisuelta. El tamaño de partícula también disminuye cuando aumenta el tiempo de homogeneización y la distribución de tamaño de partícula se vuelve más amplia al mismo tiempo.

[0039] El tratamiento con ultrasonidos también constituye una forma particularmente preferida de reducir el tamaño de las gotas en sistemas de emulsión. Hemos descubierto que un Hert Systems Sonicator XL a nivel 10 durante dos minutos resulta adecuado.

50 **[0040]** Se considera que las proporciones de los componentes que disminuyen la concentración relativa del antiparasitario con respecto a los solventes y/o el portador proporcionan un tamaño de partícula más pequeño.

Método de preparación de «fase única»:

[0041] En un método alternativo según la presente invención, tanto el portador como la estatina son solubles en un solvente no acuoso o una mezcla de dicho solvente con agua. En esta sección y en otras secciones de la memoria, el solvente no acuoso puede ser una mezcla de solventes no acuosos.

5 **[0042]** En este caso, la materia prima de la etapa de secado puede ser un material de fase única, en el cual se disuelven tanto el portador soluble en agua como la estatina insoluble en agua. También es posible que esta materia prima sea una emulsión, siempre que tanto el portador como la estatina se disuelvan en la misma fase.

[0043] En general, se cree que el método de «fase única» proporciona una mejor nanodispersión con un tamaño de partícula menor que el método de emulsión.

10 **[0044]** Se considera que las proporciones de los componentes que disminuyen la concentración de la estatina con respecto a los solventes y/o el portador proporcionan un tamaño de partícula más pequeño.

Secado:

15 **[0045]** Los expertos en la materia se encuentran familiarizados con el secado por pulverización. En el caso de la presente invención, debe tenerse cuidado debido a la presencia de un solvente volátil no acuoso en la emulsión que se seca. Con el fin de reducir el riesgo de explosión cuando se usa un solvente inflamable, se puede emplear un gas inerte, por ejemplo nitrógeno, como medio de secado en un denominado sistema cerrado de secado por pulverización. Es posible recuperar y reutilizar el solvente.

[0046] Hemos descubierto que el aparato de secado por pulverización de laboratorio de tipo «Buchi» B-290 resulta adecuado.

20 **[0047]** Es preferible que la temperatura de secado sea igual o superior a 100 grados Celsius, preferiblemente superior a 120 grados Celsius y siendo lo más preferible superior a 140 grados Celsius. Se ha hallado que las temperaturas de secado elevadas proporcionan partículas más pequeñas en el material nanodispersado redissuelto.

Material portador:

[0048] El material portador es soluble en agua, lo cual incluye la formación de fases acuosas estructuradas, así como solución verdaderamente iónica de especies molecularmente monodispersadas.

25 **[0049]** Los materiales portadores adecuados (denominados en el presente documento «materiales portadores solubles en agua») son los polímeros solubles en agua preferidos y los tensioactivos solubles en agua preferidos que aparecen a continuación.

Materiales portadores poliméricos preferidos:

30 **[0050]** Los materiales portadores poliméricos preferidos son polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Materiales portadores tensioactivos preferidos:

[0051] Se pueden utilizar mezclas de tensioactivos. En estas mezclas puede haber componentes individuales líquidos, siempre que el material portador total sea sólido.

35 **[0052]** Los no iónicos alcoxilados (en especial, los materiales de PEG/PPG Pluronic™), y los tensioactivos de éster (preferiblemente ésteres de sorbitán de tipo Span™ y Tween™) se prefieren en particular como materiales portadores tensioactivos.

Materiales portadores inorgánicos:

40 **[0053]** El material portador puede ser también un material inorgánico soluble en agua que no sea ni un tensioactivo ni un polímero. Se ha hallado que las sales orgánicas simples son adecuadas, en particular cuando se mezclan con los materiales portadores poliméricos y tensioactivos descritos anteriormente. Las sales adecuadas incluyen carbonato, bicarbonatos, haluros, sulfatos, nitratos y acetatos, en particular sales solubles de sodio, potasio y magnesio. Los materiales preferidos incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. Estos materiales cuentan con la ventaja de ser económicos y fisiológicamente aceptables. Asimismo, son relativamente inertes, además de ser compatibles con muchos materiales presentes en los productos farmacéuticos.

45 **[0054]** El material portador también puede ser un material orgánico pequeño soluble en agua, que no sea ni un tensioactivo ni un polímero ni un material portador inorgánico. Se ha hallado que los azúcares orgánicos simples son adecuados, en particular cuando se mezclan con un material portador polimérico y tensioactivo descritos anteriormente. Los materiales orgánicos pequeños adecuados incluyen manitol, polidextrosa, xilitol e inulina, etc.

Solvente no acuoso:

[0055] Las composiciones de la invención comprenden un segundo solvente no acuoso volátil. Este puede ser miscible con los otros solventes en una mezcla previa antes del secado o puede formar una emulsión junto con dichos solventes.

5 **[0056]** En una forma alternativa de la invención, se utiliza un único solvente no acuoso, en el cual se puede formar una fase única con agua en presencia de la estatina y el portador. Los solventes preferidos para estos modos de realización son solventes polares, próticos o apróticos. Los solventes generalmente preferidos cuentan con un momento dipolar superior a 1 y una constante dieléctrica superior a 4,5.

10 **[0057]** Los solventes particularmente preferidos se seleccionan de entre el grupo consistente en haloformas (preferiblemente diclorometano, cloroformo), alcoholes inferiores (C1-C10) (preferiblemente metanol, etanol, isopropanol, isobutanol), ácidos orgánicos (preferiblemente ácido fórmico, ácido acético), amidas (preferiblemente formamida, N,N-dimetilformamida), nitrilos (preferiblemente acetonitrilo), ésteres (preferiblemente acetato de etilo), aldehídos y cetonas (preferiblemente metiletilcetona, acetona) y otras especies miscibles en agua que comprendan un enlace de heteroátomo con un dipolo de tamaño adecuado (preferiblemente, tetrahidrofurano, dialquilsulfóxido).

[0058] Los solventes más preferidos son las haloformas, los alcoholes inferiores, las cetonas y los dialquilsulfóxidos.

[0059] En otra forma alternativa de la invención, el solvente no acuoso no es miscible con agua y forma una emulsión.

15 **[0060]** La fase no acuosa de la emulsión se selecciona preferentemente de entre uno o más del siguiente grupo de solventes orgánicos volátiles:

- alcanos, preferiblemente heptano, n-hexano, isooctano, dodecano, decano;
- hidrocarburos cíclicos, preferiblemente tolueno, xileno, ciclohexano;
- alcanos halogenados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, triclorometano (cloroformo),
20 fluorotriclorometano y tetracloroetano;
- ésteres, preferiblemente acetato de etilo;
- cetonas, preferiblemente 2-butanona;
- éteres, preferiblemente éter dietílico;
- siliconas cíclicas volátiles, preferiblemente lineales o ciclometiconas que contengan de 4 a 6 unidades de silicio.
25 Los ejemplos adecuados incluyen DC245 y DC345, ambos disponibles de Dow Corning Inc.

[0061] Los solventes preferidos incluyen diclorometano, cloroformo, etanol, acetona y dimetilsulfóxido.

30 **[0062]** Los solventes no acuosos preferidos, ya sean miscibles o no, tienen un punto de ebullición inferior a 150 grados Celsius y, más preferiblemente, tienen un punto de ebullición inferior a 100 grados Celsius, para facilitar el secado, en particular, el secado por pulverización en condiciones prácticas y sin utilizar equipo especializado. Preferiblemente, no son inflamables o tienen un punto de inflamación por encima de las temperaturas habituales en el método de la invención.

[0063] Preferiblemente, el solvente no acuoso comprende desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 95 % v/v de cualquier emulsión que se forme, más preferiblemente desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 80 % v/v. En el método de fase única, el nivel de solvente es preferiblemente del 20-100 % v/v.

35 **[0064]** Los solventes particularmente preferidos son alcoholes, en particular, etanol y solventes halogenados, más preferiblemente solventes con cloro, siendo lo más preferible solventes seleccionados de entre (diclorometano o triclorometano).

Cotensioactivo opcional:

40 **[0065]** Además del solvente no acuoso, se puede utilizar un cotensioactivo opcional en la composición antes de la etapa de secado. Hemos determinado que la adición de una cantidad relativamente pequeña de un cotensioactivo volátil reduce el diámetro de las partículas del material que se produce. Esto puede tener un impacto considerable en el volumen de las partículas. Por ejemplo, una reducción de 297 nm a 252 nm corresponde a una reducción en el tamaño de partícula de aproximadamente el 40 %. Por lo tanto, la adición de una cantidad pequeña de cotensioactivo ofrece un método sencillo y económico para reducir el tamaño de partícula de los materiales según la presente invención, sin
45 cambiar la formulación del producto final.

[0066] Los cotensioactivos preferidos son alcoholes de cadena corta o amina con un punto de ebullición de <220 °C.

[0067] Los cotensioactivos preferidos son alcoholes lineales. Los cotensioactivos preferidos son alcoholes primarios y aminas. Los cotensioactivos particularmente preferidos se seleccionan de entre el grupo consistente en los alcoholes de

3 a 6 carbonos. Los cotensioactivos de alcohol adecuados incluyen n-propanol, n-butanol, n-pentanol, n-hexanol, hexilamina y mezclas de los mismos.

5 **[0068]** Preferiblemente, el cotensioactivo se encuentra presente en una cantidad (en volumen) inferior al solvente, preferiblemente, la proporción en volumen entre el solvente y el cotensioactivo se encuentra en el intervalo de 100:40 a 100:2, más preferiblemente, 100:30 a 100:5.

Materias primas preferidas para el secado por pulverización:

[0069] Las materias primas típicas para el secado por pulverización comprenden:

- a) un tensioactivo,
- b) al menos un alcohol inferior,
- 10 c) más de 0,1 % de al menos una estatina insoluble en agua disuelta en la materia prima,
- d) un polímero y
- e) agua opcional

[0070] Las materias primas preferidas para el secado por pulverización comprenden:

- 15 a) al menos un solvente no acuoso seleccionado de entre diclorometano, cloroformo, etanol, acetona y mezclas de los mismos,
- b) un tensioactivo seleccionado de entre no iónicos de copolímeros PEG (en especial, los materiales de PEG/PPG Pluronic™), tensioactivos de éster (preferiblemente, ésteres de sorbitán de los tipos Span™ y Tween™) y mezclas de los mismos,
- c) más de 0,1 % de al menos una estatina insoluble en agua,
- 20 d) un polímero seleccionado de entre polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidina (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de los mismos, y
- e) opcionalmente, agua.

[0071] Las materias primas de secado que se utilizan en la presente invención son emulsiones o soluciones que preferiblemente no contienen materia sólida y, en particular, preferiblemente no contienen ninguna estatina no disuelta.

25 **[0072]** Se prefiere de forma particular que el nivel de la estatina en la composición sea tal que la carga en la composición seca sea inferior al 40 % en peso y, más preferiblemente, inferior al 30 % en peso. Tal como se mencionó anteriormente, estas composiciones presentan las ventajas de un tamaño de partícula pequeño y una gran eficacia.

Forma dispersada en agua:

30 **[0073]** Al mezclar el material portador soluble en agua con agua, se disuelve el portador y se dispersa la estatina insoluble en agua por el agua, en una forma suficientemente fina que se comporta como un material soluble en muchos sentidos. Preferiblemente, el tamaño de partícula de los materiales insolubles en agua en el producto seco es preferiblemente tal que, en la solución en agua los materiales insolubles en agua tienen un tamaño de partícula inferior a 1 micra, según se determina utilizando el método Malvern descrito en el presente documento. Se cree que no existe una reducción significativa en el tamaño de partícula de la estatina en dispersión de la forma sólida en agua.

35 **[0074]** Al aplicar la presente invención, se pueden llevar niveles significativos de materiales «insolubles en agua» a un estado en gran medida equivalente a una solución real. Al disolver el producto seco en agua, es posible obtener soluciones ópticamente transparentes que comprendan más de 0,1 %, preferiblemente más de 0,5 % y, más preferiblemente, más de 1 % del material insoluble en agua.

40 **[0075]** Se prevé que la forma de solución sea una forma adecuada para la administración a un paciente «tal cual» o tras una dilución adicional. Alternativamente, la forma de solución de los modos de realización de la invención puede combinarse con otros materiales activos, para producir un medicamento adecuado para su uso en terapia combinada.

EJEMPLOS:

[0076] Para poder comprender la presente invención de forma adicional y llevarla a la práctica, esta se describe con mayor detalle a continuación con referencia a ejemplos no limitantes.

45 **[0077]** Se produjo un intervalo de formulaciones en función de diferentes excipientes, diferentes cargas activas y diferentes condiciones de proceso.

[0078] Los excipientes se seleccionaron de entre hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, Herlus), polivinilpirrolidona (PVP k30, Aldrich), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Mw 10k, 5cps, Aldrich), polietilenglicol (PEG, Mw 6,000, Fluka), Tween 80 (Aldrich), pluronic F68 (BASF), pluronic F127 (Aldrich), span 80 (Aldrich), cremphor RH40 (BASF), manitol (Aldrich) y alginato de sodio (Aldrich).

5 **[0079]** Las cargas activas variaban desde 10 % en peso hasta 30 % en peso, y la temperatura de secado por pulverización variaba desde 120 °C hasta 160 °C. El tamaño de partícula de la simvastatina variaba desde un tamaño tan pequeño como 100 nm hasta 2 µm.

[0080] A continuación se enumeran los detalles de estas formulaciones:

Ejemplo 1: (cargas de 20 % en peso)

10 **[0081]** Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,00 g de Klucel EF, 0,44 g de HPMC y 0,16 g de Pluronic F68 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 60 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

[0082] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 120 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

15 **[0083]** Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 217 nm.

Ejemplo 2: (cargas de 20 % en peso)

20 **[0084]** Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,00 g de Klucel EF, 0,34 g de HPMC, 0,16 g de Pluronic F127 y 0,10 g de Tween 80 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 60 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

[0085] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 120 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0086] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 125 nm.

25 **[0087]** Se realizaron dos pruebas de disolución basadas en una dosis de 20 mg de simvastatina y una dosis de 80 mg de simvastatina para la formulación #15/39/28 siguiendo la prueba USP2 estándar. Los resultados se enumeran a continuación;

Ejemplo 2a	Tiempo de disolución, min								
20 mg principio activo	5	10	15	20	25	35	50	Equilibrio	
% de disolución	25,6	66,9	71,4	85,9	83	89,3	92,5	100	
Ejemplo 2b	Tiempo de disolución, min								
80 mg principio activo	5	10	30	50	70	90	120	150	Equilibrio
% de disolución	15,1	31,8	51,8	63,4	69,6	80,4	92,8	95,8	100

Ejemplo 3: (cargas de 20 % en peso)

30 **[0088]** Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,00 g de Klucel EF y 0,60 g de HPMC en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 60 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

[0089] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

35 **[0090]** Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 277 nm.

Ejemplo 4: (cargas de 20 % en peso)

[0091] Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,44 g de Klucel EF y 0,16 g de PEG 6000 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora y se obtuvo una solución transparente.

[0092] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0093] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión translúcida con un tamaño de partícula de 467 nm.

5 **Ejemplo 5: (cargas de 20 % en peso)**

[0094] Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,00 g de Klucel EF, 0,18 g de HPMC, 0,16 g de PEG 6000, 0,16 g de Pluronic F127 y 0,10 g de Tween 80 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 60 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

10 [0095] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0096] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 105 nm.

Ejemplo 6: (cargas de 20 % en peso)

15 [0097] Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,34 g de Klucel EF, 0,16 g de Pluronic F127 y 0,10 g de Cremphor RH40 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 60 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

[0098] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

20 [0099] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 120 nm.

[0100] Se realizaron dos pruebas de disolución basadas en una dosis de 20 mg de simvastatina y una dosis de 80 mg de simvastatina para la formulación #15/39/41 siguiendo la prueba USP2 estándar. Los resultados se proporcionan a continuación.

Ejemplo 6a	Tiempo de disolución, min						
20 mg principio activo	5	10	15	20	25		Equilibrio
% de disolución	40,6	54,3	80,8	79,8	102,8		100
Ejemplo 6b	Tiempo de disolución, min						
80 mg principio activo	5	10	40	60	80	100	Equilibrio
% de disolución	61,1	75,7	85,0	89,5	93,2	100	100

25 **Ejemplo 7: (cargas de 20 % en peso)**

[0101] Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,18 g de Klucel EF, 0,16 g de Pluronic F68, 0,16 g de Pluronic F127 y 0,10 g de Span 80 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 10 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

30 [0102] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0103] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 162 nm.

Ejemplo 8: (cargas de 20 % en peso)

35 [0104] Se dispersaron 0,40 g de simvastatina, 1,40 g de Klucel EF, 0,10 g de Tween 80 y 0,10 g de Span 80 en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora y se obtuvo una solución transparente.

[0105] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0106] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 139 nm.

Ejemplo 9: (cargas de 30 % en peso)

5 [0107] Se dispersaron 0,30 g de simvastatina, 0,57 g de Klucel EF, 0,05 g de PEG 6000, 0,05 g de Pluronic F127 y 0,03 g de Tween 80 en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 30 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

[0108] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

10 [0109] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 202 nm.

Ejemplo 10: (cargas de 30 % en peso)

15 [0110] Se dispersaron 0,30 g de simvastatina, 0,65 g de Klucel EF, 0,025 g de Tween 80 y 0,025 g de Span 80 en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora y se obtuvo una solución transparente.

[0111] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0112] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión translúcida con un tamaño de partícula de 328 nm.

20 **Ejemplo 11: (cargas de 20 % en peso)**

[0113] Se dispersaron 0,20 g de simvastatina, 0,40 g de Klucel EF, 0,10 g de Pluronic F127, 0,10 g de Tween 80 y 0,20 g de manitol en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 30 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

25 [0114] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 140 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0115] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 151 nm.

30 [0116] Se realizó una prueba de disolución basada en una dosis de 20 mg de simvastatina para la formulación obtenida del ejemplo 11 siguiendo la prueba USP2 estándar. Los resultados mostraron una formulación de disolución rápida.

Ejemplo 11a	Tiempo de disolución, min			
	5	10	15	Equilibrio
20 mg principio activo	5	10	15	Equilibrio
% de disolución	90,2	96,3	99,2	100

Ejemplo 12: (cargas de 20 % en peso)

[0117] Se dispersaron 0,20 g de simvastatina, 0,50 g de Klucel EF, 0,10 g de Pluronic F127 y 0,20 g de manitol en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 30 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

35 [0118] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 140 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0119] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 211 nm.

40 [0120] Se realizó una prueba de disolución basada en una dosis de 20 mg de simvastatina para la formulación #15/39/77 siguiendo la prueba USP2 estándar. Los resultados mostraron una formulación de disolución muy rápida.

Ejemplo 12a	Tiempo de disolución, min			
	20 mg principio activo	5	10	15
% de disolución	96,5	98,5	98,9	100

Ejemplo 13 (cargas de 20 % en peso)

5 [0121] Se dispersaron 0,20 g de simvastatina, 0,60 g de Klucel EF, 0,05 g de Pluronic F127, 0,05 g de Tween 80 y 0,10 g de manitol en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora antes de añadir 30 ml de agua destilada. Se obtuvo una solución transparente.

[0122] A continuación, se secó por pulverización la solución con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0123] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 145 nm.

10 **Ejemplo 14: (cargas de 20 % en peso)**

[0124] Se dispersaron 0,20 g de simvastatina, 0,60 g de Klucel EF, 0,10 g de Pluronic F127, 0,025 g de Tween 80 y 0,025 g de Span 80 en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora y se formó una solución transparente de etanol. Se disolvieron 0,05 g de alginato de sodio en 30 ml de agua destilada. Se mezcló la solución de etanol con la solución acuosa y se obtuvo una mezcla transparente.

[0125] A continuación, se secó por pulverización la mezcla con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0126] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 206 nm.

20 **Ejemplo 15: (cargas de 20 % en peso)**

[0127] Se dispersaron 0,20 g de simvastatina, 0,60 g de Klucel EF, 0,15 g de Pluronic F127 en 50 ml de etanol absoluto. La suspensión de etanol se agitó de forma intensa con una barra magnética durante aproximadamente media hora. Se disolvieron 0,05 g de alginato de sodio en 30 ml de agua destilada. Se mezcló la dispersión de etanol con la solución acuosa y se obtuvo una mezcla transparente.

25 [0128] A continuación, se secó por pulverización la mezcla con un secador por pulverización BUCHI Mini B-290 a 160 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2,5 ml/min. Se obtuvo un polvo suelto blanco.

[0129] Se dispersaron 20 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada, proporcionando una nanodispersión cristalina con un tamaño de partícula de 276 nm.

30 [0130] Se realizó una prueba de disolución basada en una dosis de 20 mg de simvastatina para la formulación del ejemplo 15 siguiendo la prueba USP2 estándar. Los resultados mostraron una formulación de disolución muy lenta.

Ej. 15	Tiempo de disolución, min										
	20 mg principio activo	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120
% de disolución	57,1	61,8	75,8	83,5	87,6	92,5	95,5	92,7	99,8	101,3	100

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de una composición soluble en agua que comprende una estatina insoluble en agua que comprende las etapas consistentes en:

a) proporcionar una emulsión que comprenda:

- 5 i) una solución de la estatina insoluble en agua en un solvente no miscible en agua para esta, y
ii) una solución acuosa de un material portador soluble en agua, y

b) secar la emulsión por pulverización para retirar el agua y el solvente no miscible en agua para obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente de la estatina en el material portador,

o

10 a) proporcionar una solución de fase única que comprenda:

- i) al menos un solvente no acuoso
ii) opcionalmente, agua
iii) un material portador soluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii) y
iv) una estatina insoluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii), y

15 b) secar la solución por pulverización para retirar el agua y el solvente miscible en agua para obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente de la estatina en el material portador,

donde, en ambos casos, el tamaño de partículas de diámetro máximo de la estatina nanodispersada en el material portador está por debajo de 800 nm, según se ha medido utilizando dispersión de luz dinámica, y

donde, en ambos casos, el material portador soluble en agua incluye:

- 20 (a) al menos un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en: polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y
(b) al menos un tensioactivo seleccionado de entre el grupo consistente en: materiales de PEG/PPG Pluronic™ y tensioactivos de éster de sorbitán.

25 2. Proceso según la reivindicación 1, donde el proceso de secado por pulverización se realiza a una temperatura de 120° Celsius o superior.

3. Proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el solvente no acuoso incluye al menos uno de entre diclorometano, cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, ácido fórmico, ácido acético, formamida, N, N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetato de etilo, metiletilcetona, acetona y dimetilsulfóxido.

30 4. Proceso para la preparación de un medicamento para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad coronaria, un infarto de miocardio, una apoplejía, una enfermedad arterial periférica, inflamación, demencia, afecciones neoplásicas, cataratas nucleares e/o hipertensión pulmonar, que comprende la etapa de preparación de una composición mediante un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3.