



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 293**

51 Int. Cl.:
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02745697 .9**
86 Fecha de presentación : **01.08.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1416917**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54 Título: **Dispersión acuosa que comprende nanopartículas estables de triglicéridos de cadena media (MCT) activos, insolubles en agua y de tipo excipiente.**

30 Prioridad: **06.08.2001 GB 0119081**
30.05.2002 GB 0212463

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Skantze, Pia, Margaretha, Cecilia;**
Skantze, Tommy, Urban;
Von Corswant, Lars, Christian;
Zackrisson Schantz, Anna, Elisabeth Fysi;
Lindfors, Per, Lennart y
Olsson, Ulf

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 287 293 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).

ES 2 287 293 T3

DESCRIPCIÓN

Dispersión acuosa que comprende nanopartículas estables de triglicéridos de cadena media (MCT) activos, insolubles en agua, y de tipo excipiente

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas, particularmente partículas submicrométricas, en un medio acuoso, y a una dispersión estable de partículas en un medio líquido, más particularmente a un procedimiento para la preparación de una dispersión de partículas que comprende un compuesto farmacológicamente activo, sustancialmente insoluble en agua, en un medio acuoso, partículas las cuales no muestran sustancialmente un incremento de tamaño al almacenarlas en el medio acuoso; en particular, a dispersiones acuosas de partículas que no muestran sustancialmente ningún crecimiento de partículas mediado por la maduración o Ostwald.

Las dispersiones de un material sólido en un medio líquido son requeridas para un número de aplicaciones diferentes, incluyendo pinturas, tintas, dispersiones de plaguicidas y de otros productos agroquímicos, dispersiones de biocidas y dispersiones de compuestos farmacológicamente activos. En el campo farmacéutico, muchos compuestos farmacológicamente activos tienen una solubilidad acuosa muy baja, lo que puede dar como resultado una baja biodisponibilidad cuando tales compuestos se administran a un paciente. La biodisponibilidad de tales compuestos se puede mejorar reduciendo el tamaño de partículas del compuesto, particularmente hasta un tamaño submicrométrico, debido a que esto mejora la velocidad de disolución y por tanto la absorción del compuesto.

La formulación de un compuesto farmacológicamente activo como una suspensión acuosa, particularmente una suspensión con un tamaño submicrométrico, permite que el compuesto se administre intravenosamente, proporcionando de ese modo una vía alternativa de administración que puede incrementar la biodisponibilidad, en comparación con la administración oral.

Generalmente, sin embargo, si hay un intervalo de tamaños de partículas dispersos en el medio, habrá una velocidad diferencial de disolución de las partículas en el medio. La disolución diferencial da como resultado que las partículas más pequeñas sean termodinámicamente inestables con relación a las partículas más grandes, y da lugar a un flujo de material desde las partículas más pequeñas hasta las partículas más grandes. El efecto de esto es que las partículas más pequeñas se disuelven en el medio, mientras que el material se deposita sobre las partículas más grandes, dando de ese modo un incremento del tamaño de partículas. Uno de tales mecanismos para el crecimiento de partículas se conoce como maduración de Ostwald (Ostwald, Z Phys. Chem. (34), 1900, 495-503).

El crecimiento de partículas en una dispersión puede dar como resultado inestabilidad de la dispersión durante el almacenamiento, dando como resultado la sedimentación de partículas a partir de la dispersión. Es particularmente importante que el tamaño de partículas en una dispersión de un compuesto farmacológicamente activo siga siendo constante, debido a que es probable que un cambio en el tamaño de partículas afecte a la biodisponibilidad y por tanto a la eficacia del compuesto. Además, si la dispersión se necesita para la administración intravenosa, el crecimiento de las partículas en la dispersión puede hacer a la dispersión inadecuada para este fin, conduciendo posiblemente a efectos secundarios adversos y peligrosos.

Teóricamente, el crecimiento de partículas que resulta de la maduración de Ostwald se eliminaría si todas las partículas en la dispersión tuviesen el mismo tamaño. Sin embargo, en la práctica, no es posible lograr un tamaño de partículas completamente uniforme, e incluso diferencias pequeñas en los tamaños de partículas pueden dar lugar a crecimiento de partículas.

Las suspensiones acuosas de un material sólido se pueden preparar mediante fragmentación mecánica, por ejemplo mediante molienda. El documento US 5.145.648 describe la molienda húmeda de una suspensión de un compuesto apenas soluble en un medio acuoso. Sin embargo, la fragmentación mecánica de un material, mediante molienda, generalmente da una distribución amplia de tamaños de partículas. Además, la fragmentación mecánica es menos eficaz en términos de reducción de tamaños de partículas cuando se aplica a un material de partida no cristalino.

El documento US 4.826.689 describe un procedimiento para la preparación de partículas de tamaño uniforme de un sólido infundiendo un líquido precipitante acuoso en una disolución del sólido en un líquido orgánico en condiciones controladas de temperatura y de velocidad de infusión, controlando de ese modo el tamaño de partículas. El documento US 4.997.454 describe un procedimiento similar en el que el líquido precipitante no es acuoso. Sin embargo, cuando las partículas tienen una solubilidad pequeña pero finita en el medio precipitante, se observa crecimiento del tamaño de partículas después de que las partículas han precipitado. Para mantener un tamaño de partículas particular usando estos procedimientos, es necesario aislar las partículas tan pronto como hayan precipitado, para minimizar el crecimiento de partículas. Por lo tanto, las partículas preparadas según estos procedimientos no se pueden almacenar en un medio líquido como una dispersión. Además, para algunos materiales, la velocidad de maduración de Ostwald es tan grande que no es práctico aislar partículas pequeñas (especialmente nanopartículas) de la suspensión.

W. J. Higuchi y J. Misra (J. Pharm. Sci., 51 (1962) 459) describen un método para inhibir el crecimiento de las gotitas de aceite en emulsiones de aceite en agua, añadiendo un compuesto hidrófobo (tal como hexadecano) a la fase oleosa de la emulsión. El documento US 6.074.986 (WO 95/07614) describe la adición de un material polimérico que tiene un peso molecular de hasta 10.000 a la fase oleosa dispersa de una emulsión de aceite en agua, para inhibir la

maduración de Ostwald. Welin-Berger *et al.* (Int. Jour. of Pharmaceutics 200 (2000) p. 249-260) describe la adición de un material hidrófobo a la fase oleosa de una emulsión de aceite en agua, para inhibir la maduración de Ostwald de las gotitas de aceite en la emulsión. En estas tres últimas referencias, el material añadido a la fase oleosa se disuelve en la fase oleosa para dar una única fase oleosa dispersada en el medio continuo acuoso.

5

El documento EP 589838 describe la adición de un estabilizador polimérico para estabilizar una emulsión de aceite en agua, en la que la fase dispersa es un plaguicida hidrófobo disuelto en un disolvente hidrófobo.

El documento US 4.348.385 describe una dispersión de un plaguicida sólido en un disolvente orgánico, al que se añade un dispersante iónico para controlar la maduración de Ostwald.

10

El documento WO 99/04766 describe un procedimiento para preparar nanocápsulas vesiculares mediante la formación de una emulsión de aceite en agua, en la que la fase oleosa dispersa comprende un material diseñado para formar una cubierta de nanocápsula, un disolvente orgánico y opcionalmente un ingrediente activo. Después de la formación de una emulsión estable, el disolvente se extrae para dejar una dispersión de nanocápsulas.

15

El documento US 5.100.591 describe un procedimiento en el que se preparan partículas que comprenden un complejo entre una sustancia insoluble en agua y un fosfolípido, mediante coprecipitación de la sustancia y del fosfolípido en un medio acuoso. Generalmente, la relación molar de fosfolípido a sustancia es 1:1, para asegurar que se forma un complejo.

20

El documento US 4.610.868 describe vehículos de matriz lipídica, en los que las partículas de una sustancia se dispersan en una matriz lipídica. La fase principal del vehículo de la matriz lipídica comprende un material lipídico hidrófobo, tal como un fosfolípido.

25

Sorprendentemente, se ha encontrado que se pueden preparar dispersiones estables de partículas sólidas en un medio acuoso usando un procedimiento de precipitación sin la necesidad de disolventes inmiscibles en agua o sin la necesidad de la formación de una emulsión. Las dispersiones preparadas según la presente invención muestran muy poco o ningún crecimiento de partículas tras la precipitación mediada por la maduración de Ostwald.

30

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas en un medio acuoso, que comprende:

35

combinar (a) una primera disolución que comprende una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua a 25°C de menos de 0,5 mg/ml, un disolvente orgánico miscible con agua, y un inhibidor, con (b) una fase acuosa que comprende agua y, opcionalmente, un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa; y opcionalmente eliminar el disolvente orgánico miscible con agua;

40

en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico, que es sustancialmente insoluble en agua;

45

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa;

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido, y (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar dichas partículas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

50

El procedimiento según la presente invención permite preparar dispersiones estables de tamaños muy pequeños, especialmente nanopartículas, en concentración elevada, sin la necesidad de aislar rápidamente las partículas del medio líquido en el que han precipitado, para evitar el crecimiento de partículas.

55

La dispersión según la presente invención es estable, mediante lo cual se quiere decir que las partículas sólidas en la dispersión muestran un crecimiento reducido o sustancialmente ningún crecimiento de partículas mediado por la maduración de Ostwald. Mediante la expresión “crecimiento reducido de partículas” se quiere decir que la velocidad de crecimiento de las partículas mediado por la maduración de Ostwald está reducida en comparación con las partículas preparadas sin el uso de un inhibidor. Mediante la expresión “sustancialmente ningún crecimiento de partículas” se quiere decir que el tamaño medio de partículas, de las partículas en el medio acuoso, no aumenta más del 10% (más preferiblemente, más del 5%) durante un período de 1 hora a 20°C tras la precipitación en la fase acuosa en el presente procedimiento. Preferiblemente, las partículas no muestran sustancialmente ningún crecimiento de partículas.

60

Se entiende que, en aquellos casos en los que las partículas sólidas precipitan en una forma amorfa, las partículas resultantes generalmente revertirán de forma eventual a una forma cristalina termodinámicamente más estable al almacenarlas como una dispersión acuosa. El tiempo tomado para que tales dispersiones recristalicen depende de la sustancia, y puede variar desde unas pocas horas hasta un número de días. Generalmente, tal recristalización dará como resultado un crecimiento de partículas y la formación de grandes partículas cristalinas que tienen tendencia a

65

ES 2 287 293 T3

la sedimentación a partir de la dispersión. Se entiende que la presente invención no evita la conversión de partículas amorfas, en la suspensión, en un estado cristalino. La presencia del inhibidor en las partículas según la presente invención reduce significativamente, o elimina, el crecimiento de partículas mediado por la maduración de Ostwald, como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, las partículas son estables a la maduración de Ostwald, y el término “estable”, usado aquí, se debe de interpretar en consecuencia.

Las partículas sólidas en la dispersión tienen preferiblemente un tamaño medio de partículas menor que 10 μm , más preferiblemente menor que 5 μm , aún más preferiblemente menor que 1 μm , y especialmente menor que 500 nm. Se prefiere especialmente que las partículas en la dispersión tengan un tamaño medio de partículas desde 10 hasta 500 nm, más especialmente desde 50 hasta 300 nm, y aún más especialmente desde 100 hasta 200 nm. El tamaño medio de las partículas en la dispersión se puede medir usando técnicas convencionales, por ejemplo mediante dispersión dinámica de luz, para medir el tamaño de partículas promediado por la intensidad.

Generalmente, las partículas sólidas en la dispersión preparada según la presente invención muestran una distribución unimodal estrecha de tamaños de partículas.

Las partículas sólidas pueden ser cristalinas, semicristalinas o amorfas. En una realización, las partículas sólidas comprenden una sustancia farmacológicamente activa, en forma sustancialmente amorfa. Esto puede ser ventajoso puesto que muchos compuestos farmacológicos muestran una mayor biodisponibilidad en forma amorfa, en comparación con sus formas cristalina o semicristalina. La forma precisa de las partículas obtenidas dependerá de las condiciones usadas durante la etapa de preparación del procedimiento. Generalmente, el presente procedimiento da como resultado una precipitación rápida de las sustancias, y la formación de partículas sustancialmente amorfas.

La sustancia farmacológicamente activa en la primera disolución tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, preferiblemente menor que 0,1 mg/ml, y especialmente menor que 0,05 mg/ml.

El mayor efecto sobre la inhibición del crecimiento de las partículas se observa cuando la sustancia tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,05 $\mu\text{g/ml}$. En una realización preferida, la sustancia tiene una solubilidad en el intervalo de 0,05 $\mu\text{g/ml}$ hasta 0,5 mg/ml, por ejemplo de 0,05 $\mu\text{g/ml}$ hasta 0,05 mg/ml.

La solubilidad de la sustancia en agua se puede medir usando una técnica convencional. Por ejemplo, una disolución saturada de la sustancia se prepara añadiendo una cantidad en exceso de la sustancia a agua, a 25°C, y permitiendo que la disolución se equilibre durante 48 horas. Los sólidos en exceso se eliminan mediante centrifugación o filtración, y la concentración de la sustancia en agua se determina mediante una técnica analítica adecuada, tal como mediante HPLC.

Numerosas clases de compuestos farmacológicamente activos son adecuadas para uso en la presente invención, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes anticancerígenos (por ejemplo, bicalutamida), esteroides, preferiblemente glucocorticosteroides (especialmente glucocorticosteroides antiinflamatorios, por ejemplo budesonida), agentes antihipertensivos (por ejemplo, felodipina o prazosina), beta-bloqueadores (por ejemplo, pindolol o propanolol), agentes hipolipidémicos, anticoagulantes, antitrombóticos, agentes antifúngicos (por ejemplo, griseofluvina), agentes antivíricos, antibióticos, agentes antibacterianos (por ejemplo, ciprofloxacina), agentes antipsicóticos, antidepresivos, sedantes, anestésicos, agentes antiinflamatorios (que incluyen compuestos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales, por ejemplo compuestos descritos en el documento WO 99/55706 y otros compuestos antiinflamatorios, por ejemplo quetoprofeno), antihistaminas, hormonas (por ejemplo, testosterona), inmunomodificadores, o agentes anticonceptivos. La sustancia puede comprender una única sustancia, que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, o una combinación de dos o más de tales sustancias.

Inhibidor

El inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico, que es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa presente en la primera disolución, y en el que el inhibidor no es un fosfolípido. Los inhibidores adecuados tienen una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,1 mg/l, más preferiblemente menor que 0,01 mg/l. En una realización de la invención, el inhibidor tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,05 $\mu\text{g/ml}$, por ejemplo de 0,1 ng/ml hasta 0,05 $\mu\text{g/ml}$.

En una realización de la invención, el inhibidor tiene un peso molecular menor que 2000, tal como menor que 500, por ejemplo menor que 400. En otra realización de la invención, el inhibidor tiene un peso molecular menor que 1000, por ejemplo menor que 600. Por ejemplo, el inhibidor puede tener un peso molecular en el intervalo de 200 a 2000, preferiblemente un peso molecular en el intervalo de 400 a 1000, más preferiblemente de 400 a 600.

Los inhibidores adecuados incluyen un inhibidor seleccionado de las clases (i) a (vi), o una combinación de dos o más de tales inhibidores:

(i) un mono-, di- o (más preferiblemente) un triglicérido de un ácido graso. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos de cadenas medias, que contienen de 8 a 12, más preferiblemente de 8 a 10, átomos de carbono, o ácidos grasos de cadenas largas, que contienen más de 12 átomos de carbono, por ejemplo de 14 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 14 a 18 átomos de carbono. El ácido graso puede ser

ES 2 287 293 T3

saturado, insaturado, o una mezcla de ácidos saturado e insaturado. El ácido graso puede contener opcionalmente uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo ácido ricinoleico. El glicérido se puede preparar mediante técnicas bien conocidas, por ejemplo esterificando glicerol con uno o más ácidos grasos de cadena media o larga. En una realización preferida, el inhibidor es una mezcla de triglicéridos obtenible esterificando un glicerol con una mezcla de ácidos grasos de cadena larga o, preferiblemente, media. Las mezclas de ácidos grasos se pueden obtener mediante extracción a partir de productos naturales, por ejemplo a partir de un aceite natural tal como aceite de palma. Los ácidos grasos extraídos del aceite de palma contienen aproximadamente 50 a 80% en peso de ácido decanoico, y de 20 a 50% en peso de ácido octanoico. El uso de una mezcla de ácidos grasos para esterificar glicerol da una mezcla de glicéridos que contiene una mezcla de longitudes diferentes de cadenas acílicas. Los triglicéridos de cadena larga y media están comercialmente disponibles. Por ejemplo, un triglicérido preferido de cadena media (MCT), que contiene grupos acilo con 8 a 12, más preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono, se prepara esterificando un glicerol con ácidos grasos extraídos de aceite de palma, dando una mezcla de triglicéridos que contienen grupos acilo con 8 a 12, más preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono. Este MCT está comercialmente disponible como Miglyol 812N (Huls, Alemania). Otros MCT comercialmente disponibles incluyen Miglyol 810 y Miglyol 818 (Huls, Alemania). Un triglicérido de cadena media adecuado adicional es trilaurina (trilaurato de glicerol). Los triglicéridos de cadena larga comercialmente disponibles incluyen aceite de haba de soja, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de ricino o aceite de semilla de linaza.

Los mono- y diglicéridos se pueden obtener mediante esterificación parcial de glicerol con un ácido graso adecuado, o una mezcla de ácidos grasos. Si es necesario, los mono- y diglicéridos se pueden separar y purificar usando técnicas convencionales, por ejemplo mediante extracción a partir de una mezcla de reacción, seguido de la esterificación. Cuando se usa un monoglicérido, preferiblemente es un monoglicérido de cadena larga, por ejemplo un monoglicérido formado esterificando glicerol con un ácido graso que contiene 18 átomos de carbono;

- (ii) un mono- o (preferiblemente) diéster de ácido graso con un diol de C_{2-10} . Preferiblemente, el diol es un diol alifático que puede estar saturado o insaturado, por ejemplo un alcanodiol de C_{2-10} que puede ser un diol de cadena lineal o de cadena ramificada. Más preferiblemente, el diol es un alcanodiol de C_{2-6} que puede tener cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo etilenglicol o propilenglicol. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos de cadena media y larga descritos anteriormente con relación a los glicéridos. Los ésteres preferidos son diésteres de propilenglicol, que contienen uno o más ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono, por ejemplo Miglyol 840 (Huls, Alemania);
- (iii) un éster de ácido graso con un alcohol o con un cicloalcohol. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes de C_{1-10} , más preferiblemente alcoholes de C_{2-6} , que pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol o terc-butanol. Los cicloalcoholes adecuados incluyen cicloalcoholes de C_{3-6} , por ejemplo ciclohexanol. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos de cadena media y larga, descritos anteriormente con relación a los glicéridos. Los ésteres preferidos son ésteres de un alcohol de C_{2-6} con uno o más ácidos grasos que contienen de 8 a 10 átomos de carbono, o más preferiblemente 12 a 29 átomos de carbono, ácidos grasos los cuales pueden estar saturados o insaturados. Los ésteres adecuados incluyen, por ejemplo, miristato de isopropilo u oleato de etilo;
- (iv) una cera. Las ceras adecuadas incluyen ésteres de un ácido graso de cadena larga con un alcohol que contiene al menos 12 átomos de carbono. El alcohol puede ser un alcohol alifático, un alcohol aromático, un alcohol que contiene grupos alifáticos y aromáticos, o una mezcla de 2 o más de tales alcoholes. Cuando el alcohol es un alcohol alifático, puede ser saturado o insaturado. El alcohol alifático puede ser de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica. Los alcoholes alifáticos adecuados incluyen aquellos que contienen más de 12 átomos de carbono, preferiblemente más de 14 átomos de carbono, especialmente más de 18 átomos de carbono, por ejemplo de 12 a 40, más preferiblemente 14 a 36, y especialmente de 18 a 34 átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena larga adecuados incluyen aquellos descritos anteriormente con relación a los glicéridos, particularmente aquellos que contienen más de 14 átomos de carbono, especialmente más de 18 átomos de carbono, por ejemplo de 14 a 40, más preferiblemente 14 a 36, y especialmente de 18 a 34 átomos de carbono. La cera puede ser una cera natural, por ejemplo cera de abejas, una cera derivada de un material vegetal, o una cera sintética preparada mediante esterificación de un ácido graso con un alcohol de cadena larga. Otras ceras adecuadas incluyen ceras de petróleo, tal como cera de parafina;
- (v) un alcohol alifático de cadena larga. Los alcoholes adecuados incluyen aquellos con 6 o más átomos de carbono, más preferiblemente 8 o más átomos de carbono, tales como 12 o más átomos de carbono, por ejemplo de 12 a 30, por ejemplo de 14 a 20 átomos de carbono. Se prefiere especialmente que el alcohol alifático de cadena larga tenga de 6 a 20, más especialmente de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 12 átomos de carbono. El alcohol puede ser de cadena lineal, de cadena ramificada, puede estar saturado o insaturado. Los ejemplos de alcoholes de cadena larga adecuados incluyen 1-hexanol, 1-decanol, 1-hexadecanol, 1-octadecanol, o 1-heptadecanol (más preferiblemente, 1-decanol); o
- (vi) un aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado.

ES 2 287 293 T3

En una realización de la presente invención, el inhibidor se selecciona de un triglicérido de cadena media y de un alcohol alifático de cadena larga que contiene de 6 a 12, preferiblemente de 10 a 20 átomos de carbono. Los triglicéridos de cadena media y alcoholes alifáticos de cadena larga preferidos son como se definen anteriormente. En una realización preferida, el inhibidor se selecciona de un triglicérido de cadena media que contiene grupos acilo con 8 a 12 átomos de carbono, o una mezcla de tales triglicéridos (preferiblemente Miglyol 812N), y un alcohol alifático que contiene de 10 a 14 átomos de carbono (preferiblemente, 1-decanol), o una mezcla de los mismos (por ejemplo, una mezcla que comprende Miglyol 812N y 1-decanol).

Adecuadamente, el inhibidor es un líquido a la temperatura a la que se prepara la dispersión. Preferiblemente, el inhibidor es líquido a temperatura ambiente (25°C).

El inhibidor es preferiblemente un material farmacéuticamente inerte.

El inhibidor está presente en las partículas en una cantidad suficiente para evitar la maduración de Ostwald de las partículas en la suspensión. Preferiblemente, el inhibidor será el componente minoritario en las partículas sólidas formadas en el presente procedimiento, que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa. Por lo tanto, de forma preferible, el inhibidor está presente en una cantidad que es justo suficiente para evitar la maduración de Ostwald de las partículas en la dispersión, minimizando de ese modo la cantidad de inhibidor presente en las partículas.

En realizaciones de la presente invención, la fracción en peso de inhibidor con relación al peso total de inhibidor y sustancia farmacológicamente activa (es decir, peso de inhibidor/peso de inhibidor + peso de sustancia farmacológicamente activa) es desde 0,01 a 0,99, preferiblemente desde 0,01 a 0,5, especialmente desde 0,05 a 0,3, y más especialmente desde 0,06 a 0,25. En una realización preferida, la fracción en peso de inhibidor, con relación al peso total de inhibidor y sustancia farmacológicamente activa, es menor que 0,5, más preferiblemente 0,3 o menos, por ejemplo de 0,05 a 0,3, tal como desde 0,06 a 0,25, por ejemplo alrededor de 0,2. Esto es particularmente preferido para una sustancia farmacológicamente activa, ya que un nivel elevado de inhibidor (por ejemplo, una fracción en peso por encima de 0,5) puede dar lugar a efectos secundarios indeseados, y/o afectar a la velocidad de disolución/biodisponibilidad de la sustancia farmacológicamente activa cuando se administra *in vivo*.

Además, se ha encontrado que, en general, una relación en peso baja de inhibidor al inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa (es decir, menor que 0,5) es suficiente para evitar el crecimiento de las partículas mediante la maduración de Ostwald, permitiendo que se preparen de ese modo partículas pequeñas (preferiblemente menores que 1 μm , preferiblemente menores que 500 nm), estables. A menudo es deseable un tamaño de partículas pequeño y constante, especialmente cuando la sustancia farmacológicamente activa se usa, por ejemplo, para la administración intravenosa.

Una aplicación de las dispersiones preparadas mediante el procedimiento según la presente invención es el estudio de la toxicología de un compuesto farmacológicamente activo. Las dispersiones preparadas según el presente procedimiento pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada, en comparación con dispersiones preparadas usando procedimientos alternativos, particularmente cuando el tamaño de partículas de la sustancia es menor que 0,5 μm . En esta aplicación, es ventajoso minimizar la cantidad de inhibidor con relación al compuesto activo, de forma que se minimicen cualesquiera efectos sobre la toxicología asociados con la presencia del inhibidor.

Cuando la sustancia farmacológicamente activa tiene una solubilidad apreciable en el inhibidor, la relación en peso de inhibidor a sustancia farmacológicamente activa se debe de seleccionar para asegurar que la cantidad de sustancia farmacológicamente activa supera la requerida para formar una disolución saturada de la sustancia farmacológicamente activa en el inhibidor. Esto asegura que se forman en la dispersión partículas sólidas de la sustancia farmacológicamente activa. Esto es importante cuando el inhibidor es un líquido a la temperatura a la que se prepara la dispersión (por ejemplo, la temperatura ambiente), para asegurar que el procedimiento no dé como resultado la formación de gotitas líquidas que comprenden una disolución de la sustancia farmacológicamente activa en el inhibidor, o un sistema de dos fases que comprende la sustancia sólida y grandes regiones del inhibidor líquido.

Sin desear estar atados por la teoría, se cree que los sistemas en los que hay una separación de fases entre la sustancia y el inhibidor, en las partículas, tienen más tendencia a la maduración de Ostwald que aquellos en los que las partículas sólidas forman un sistema de sustancialmente una única fase. En consecuencia, en una realización preferida, el inhibidor es suficientemente miscible en el material farmacológicamente activo para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor. La composición de las partículas formadas según la presente invención se puede analizar usando técnicas convencionales, por ejemplo análisis de la solubilidad (termodinámica) de la sustancia farmacológicamente activa en el inhibidor, entropía de fusión y puntos de fusión obtenidos usando técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC), para detectar de ese modo la separación de fases en las partículas sólidas. Además, se pueden usar estudios de nanosuspensiones usando resonancia magnética nuclear (RMN) (por ejemplo, ensanchamiento de líneas de cualquier componente de las partículas), para detectar la separación de fases en las partículas.

Generalmente, el inhibidor debe de tener una miscibilidad suficiente con la sustancia para formar una partícula de sustancialmente una única fase, mediante lo cual se quiere decir que el inhibidor está dispersado molecularmente en la partícula sólida, o está presente en dominios pequeños de inhibidor dispersado a lo largo de la partícula sólida.

ES 2 287 293 T3

Se piensa que, para muchas sustancias, la mezcla de sustancia/inhibidor no es una mezcla ideal, mediante lo cual se quiere decir que el mezclamiento de dos componentes está acompañado por un cambio de entalpía no igual a cero.

Una indicación de la miscibilidad de la sustancia/inhibidor en las partículas sólidas es la proporcionada por el parámetro de interacción χ para la mezcla de sustancia-inhibidor. El parámetro χ puede derivar de las teorías de Bragg-Williams, Flory-Huggins o de las teorías de disolución regular (véase, por ejemplo, Jönsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kronberg, "Surfactants and Polymers in Solution", John Wiley & Sons, 1998 y Neau *et al.*, Pharmaceutical Research, 14, 601, 1997). En una mezcla ideal, χ es 0, y, según la teoría de Bragg-Williams, una mezcla de dos componentes no se separará en sus fases con tal de que $\chi < 2$. Se cree que, en muchas partículas preparadas según la presente invención, la sustancia y el inhibidor no son mezclas ideales, y por lo tanto el valor χ no es cero.

Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando χ es $< 2,5$, las partículas sólidas preparadas según la invención no muestran, o muestran muy poca, maduración de Ostwald. Se piensa que aquellos sistemas en los que χ es $> 2,5$ tienen tendencia a la separación de fases, y son menos estables a la maduración de Ostwald. De forma adecuada, el valor χ de la mezcla de sustancia-inhibidor es 2 o menos, por ejemplo de 0 a 2, preferiblemente de 0,1 a 2, tal como 0,2 a 1,8.

Muchas sustancias orgánicas moleculares pequeñas ($M_w < 1000$) están disponibles en forma cristalina, o se pueden preparar en forma cristalina usando técnicas convencionales (por ejemplo, mediante recristalización en un sistema de disolvente adecuado). En tales casos, el parámetro χ de la mezcla de sustancia e inhibidor se determina fácilmente a partir de la ecuación I:

$$\chi = \frac{-\Delta S_m \ln[T_m / T] / R - \ln x_1^s}{(1 - x_1^s)^2}$$

en la que:

ΔS_m es la entropía de fusión de la sustancia cristalina farmacológicamente activa (medida usando una técnica convencional tal como una medición mediante DSC);

T_m es el punto de fusión (K) de la sustancia cristalina farmacológicamente activa (medido usando una técnica convencional tal como la medición mediante DSC);

T es la temperatura de la dispersión (K);

R es la constante de los gases; y

x_1^s es la solubilidad de la fracción molar de la sustancia cristalina farmacológicamente activa en el inhibidor (medida usando técnicas convencionales para determinar la solubilidad, por ejemplo como se describe aquí anteriormente). En la ecuación anterior, T_m y ΔS_m se refieren al punto de fusión de la forma cristalina del material. En aquellos casos en los que la sustancia puede existir en forma de diferentes polimorfos, T_m y ΔS_m se determinan para la forma polimórfica de la sustancia que sea más estable a la temperatura de la dispersión. Como se entenderá, la medida de ΔS_m y x_1^s se realiza sobre la sustancia cristalina farmacológicamente activa, antes de la formación de la dispersión según la invención, y de ese modo permite que se seleccione un inhibidor preferido para el material farmacológicamente activo realizando mediciones simples sobre el conjunto de material cristalino.

La solubilidad de la fracción molar de la sustancia cristalina farmacológicamente activa en el inhibidor (x_1^s) es simplemente el número de moles de sustancia por mol de inhibidor presente en una disolución saturada de la sustancia en el inhibidor. Como se puede observar, la ecuación anterior se deriva para un sistema de dos componentes de una sustancia y de un inhibidor. En aquellos sistemas en los que el inhibidor contiene más de un compuesto (por ejemplo, en el caso de un triglicérido de cadena media que comprende una mezcla de triglicéridos tales como Miglyol 812N, o cuando se use una mezcla de inhibidores), es suficiente calcular x_1^s en términos de la "molaridad aparente" de la mezcla de inhibidores. La molaridad aparente de tal mezcla se calcula a partir de una mezcla de n componentes de inhibidores mediante:

$$\text{Molaridad aparentes} = \frac{\text{masa de 1 litro de mezcla de inhibidores}}{[(a/M_wa)+(b/M_wb)+\dots+(n/M_wn)]}$$

en la que: a, b ... n son las fracciones en peso de cada componente en la mezcla de inhibidores (por ejemplo, para el componente a, esta es el % p/p del componente a/100); y

M_wa ... M_wn son los pesos moleculares de cada componente a... n en la mezcla.

ES 2 287 293 T3

Después, X_1^s se calcula según:

$$x_1^s = \frac{\text{solubilidad molar de la sustancia cristalina en la mezcla de inhibidores (mol/l)}}{\text{molaridad aparente de la mezcla de inhibidores (mol/l)}}$$

Cuando el inhibidor es un sólido a la temperatura a la que se prepara la dispersión, la solubilidad de la fracción molar, x_1^s , se puede estimar midiendo la solubilidad de la fracción molar a una serie de temperaturas por encima del punto de fusión del inhibidor, y extrapolando nuevamente la solubilidad hasta la temperatura deseada. Sin embargo, como se menciona aquí anteriormente, se prefiere que el inhibidor sea un líquido a la temperatura a la que se prepara la dispersión. Esto es ventajoso debido a que, entre otras cosas, el uso de un inhibidor líquido permite medir directamente el valor de x_1^s .

En ciertos casos, puede no ser posible obtener el material farmacológicamente activo en una forma cristalina, particularmente en el caso de grandes moléculas orgánicas que a menudo son amorfas. En tales casos, los inhibidores preferidos son aquellos que sean suficientemente miscibles con el material farmacológicamente activo para formar una mezcla de una fase sustancialmente única material farmacológicamente activo se puede determinar usando experimentos normales. Por ejemplo, la sustancia y el inhibidor se pueden disolver en un disolvente orgánico adecuado, seguido de la eliminación del disolvente, para dejar una mezcla de la sustancia y del inhibidor. La mezcla resultante se puede caracterizar entonces usando una técnica normal, tal como caracterización mediante DSC, para determinar si la mezcla es o no un sistema de una sola fase. Este método empírico permite seleccionar inhibidores preferidos para una sustancia particular, y proporcionará partículas sólidas de una fase sustancialmente única en la dispersión preparada según la presente invención.

En una realización adicional de la presente invención, la miscibilidad de la sustancia y del inhibidor se puede incrementar mediante adición de un coinhibidor adecuado, a la primera disolución en el presente procedimiento. La presencia del coinhibidor aumenta la miscibilidad de la mezcla de la sustancia y del inhibidor, reduciendo de ese modo el valor χ , y reduciendo además o evitando la maduración de Ostwald. Los coinhibidores adecuados incluyen un inhibidor como se define aquí anteriormente, preferiblemente un inhibidor seleccionado de las clases (i) a (vi) enumeradas aquí anteriormente. En una realización preferida, cuando el inhibidor es un triglicérido de cadena media que contiene grupos acilo con 8 a 12 átomos de carbono (o una mezcla de tales triglicéridos, tal como Miglyol 812N), un coinhibidor preferido es un alcohol alifático de cadena larga que contiene 6 o más átomos de carbono (preferiblemente de 6 a 14 átomos de carbono), por ejemplo 1-hexanol, o más preferiblemente 1-decanol. La relación en peso de inhibidor:coinhibidor se selecciona para dar el valor χ deseado de la mezcla de sustancia/inhibidor/coinhibidor, y puede variar a lo largo de límites amplios, por ejemplo desde 10:1 hasta 1:10, tal como aproximadamente 1:1. Los valores preferidos para χ son como se definen aquí anteriormente.

El inhibidor en la presente invención no es un fosfolípido. Tales lípidos tienen un fósforo hidrófilo que contiene grupos de "cabeza" y uno o más grupos de "cola" lipófilos. Tales fosfolípidos son capaces de formar bicapas lipídicas, y muestran efectos tensioactivos. Los ejemplos de fosfolípidos excluidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los fosfolípidos descritos en el documento US 5.100.591.

Disolvente Orgánico Miscible con Agua

El disolvente orgánico miscible con agua, en la primera fase, es preferiblemente miscible con agua en todas las proporciones. El disolvente orgánico miscible con agua también debe de ser un disolvente tanto para la sustancia farmacológicamente activa como para el inhibidor. El disolvente orgánico miscible con agua se selecciona de forma que el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa tengan cada uno una solubilidad suficiente en el disolvente orgánico miscible con agua para permitir que se forme un precipitado de la sustancia farmacológicamente activa cuando la primera disolución se combina con la fase acuosa. De forma adecuada, el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa tienen cada uno una solubilidad de 10 mg/ml o más en el disolvente orgánico miscible con agua.

Generalmente se prefiere que la concentración de la sustancia farmacológicamente activa en el disolvente orgánico miscible con agua sea tan elevada como sea posible, para ayudar a la precipitación eficaz. La concentración superior de la sustancia farmacológicamente activa en el disolvente orgánico miscible con agua se determina mediante la solubilidad de la sustancia en el disolvente. Sin embargo, se ha encontrado que se puede usar un intervalo más amplio de concentraciones en el presente procedimiento. Típicamente, es suficiente una concentración de sustancia farmacológicamente activa de 1% en peso o más, en el disolvente orgánico.

En la primera disolución, el inhibidor y/o la sustancia farmacológicamente activa se deben de disolver completamente en el disolvente orgánico miscible con agua. La presencia de partículas del inhibidor y/o de la sustancia farmacológicamente activa, en la primera disolución, puede dar como resultado un control pobre de la distribución del tamaño de partículas en la dispersión.

Si se requiere, la solubilidad del inhibidor y/o de la sustancia farmacológicamente activa en el disolvente orgánico miscible con agua se puede incrementar calentando una mezcla del inhibidor, de la sustancia farmacológicamente activa y del disolvente orgánico miscible con agua, para proporcionar una disolución. La disolución se mantiene entonces a temperatura elevada, hasta que se combina con la fase acuosa en el procedimiento.

Como se entenderá, la selección del disolvente orgánico miscible con agua dependerá de la naturaleza de la sustancia farmacológicamente activa. Cuando la sustancia farmacológicamente activa es un compuesto orgánico, el disolvente orgánico miscible con agua debe de tener una constante dieléctrica suficientemente baja para permitir disolver la sustancia farmacológicamente activa y el inhibidor. Los disolventes miscibles con agua adecuados, para disolver una sustancia farmacológicamente activa, incluyen un alcohol miscible con agua, por ejemplo metanol, etanol, alcohol n-propílico, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, etilenglicol o propilenglicol; dimetilsulfóxido; dimetilformamida; un éter miscible con agua, por ejemplo tetrahydrofurano; un nitrilo miscible con agua, por ejemplo acetonitrilo; una cetona miscible con agua, por ejemplo acetona o metiletilcetona; una amida, por ejemplo dimetilacetamida; o una mezcla de dos o más de los disolventes orgánicos miscibles con agua mencionados anteriormente. Un disolvente orgánico miscible con agua preferido es dimetilacetamida (DMA).

Precipitación

En el presente procedimiento, la primera disolución y la fase acuosa se pueden combinar añadiendo la primera disolución a la fase acuosa. Como alternativa, la fase acuosa se puede añadir a la primera disolución. Durante la combinación de la primera disolución y la fase acuosa, las condiciones se controlan para dar partículas sólidas precipitadas del tamaño de partículas requerido. El tamaño de partículas que resulta de la combinación de la primera disolución y de la fase acuosa se determina mediante un número de factores, incluyendo la velocidad de agitación durante la combinación de la primera disolución y la fase acuosa, la temperatura durante la combinación, y la velocidad a la que tiene lugar la combinación. Como se hará claro, se usa una fase acuosa suficiente durante la combinación para extraer suficiente disolvente orgánico miscible con agua de la primera disolución, para provocar la precipitación de las partículas sólidas a partir de la primera disolución.

Las condiciones adecuadas para la adición de la fase acuosa a la primera disolución, para la formación de partículas submicrométricas, se describen en el documento US 4.826.689, incorporado aquí como referencia, en el que se inyecta una fase acuosa en una fase agitada que contiene la sustancia disuelta en un disolvente orgánico. Las velocidades de adición adecuadas son típicamente 100 ml/min. a 1000 ml/min., por 50 ml de la primera disolución. Una temperatura adecuada para la adición es desde 0 hasta 100°C, más preferiblemente desde 5 hasta 50°C.

La adición de la fase acuosa a la primera disolución se puede lograr usando un número de técnicas, por ejemplo inyectando la fase acuosa directamente a la primera disolución (por ejemplo, vía una jeringuilla), o añadiendo la fase acuosa gota a gota a la primera disolución. Para una producción a mayor escala, la fase acuosa se puede añadir a la primera disolución usando una mezcladora de flujo. Preferiblemente, la primera disolución se agita durante la adición de la fase acuosa, por ejemplo mediante agitación, preferiblemente a una velocidad suficiente para inducir un grado elevado de turbulencia en la primera disolución y, por tanto, una precipitación y distribución muy rápidas de las partículas en el medio líquido de la dispersión. Como alternativa, la primera disolución se puede agitar mediante tratamiento con ultrasonidos en un baño ultrasónico.

Cuando la primera disolución se añade a la fase acuosa, ésta se agita preferiblemente como se describe anteriormente, potenciando de ese modo la extracción del disolvente miscible con agua a partir de la primera disolución, para dar partículas pequeñas y una buena dispersión de las partículas en el medio líquido. Las velocidades y métodos de adición, la temperatura y el grado de agitación adecuados son análogos a los descritos anteriormente para la adición de la fase acuosa a la primera disolución.

Algunas partículas precipitarán y formarán una dispersión uniforme sin la necesidad de un estabilizador en la fase acuosa. Sin embargo, se ha encontrado que muchas partículas tienden a agregarse con la precipitación, excepto que esté presente un estabilizador en la fase acuosa.

Los estabilizadores adecuados para la prevención de la agregación de partículas en las dispersiones son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los estabilizadores adecuados incluyen dispersantes y tensioactivos (que pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos), o sus combinaciones. Los dispersantes adecuados incluyen un dispersante polimérico, por ejemplo una polivinilpirrolidona, un poli(alcohol vinílico) o un derivado de celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen alquil y arilsulfonatos, sulfatos o carboxilatos, tales como alquil y arilsulfonato o sulfato de metales alcalinos, por ejemplo dodecilsulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario y aminas grasas. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen monoésteres de sorbitán, que pueden contener o no un resto polioxietilénico, éteres formados entre alcoholes grasos y polioxietilenglicoles, polioxietileno-polioxipropilenglicoles, un aceite de ricino etoxilado (por ejemplo, Cremophor EL), aceite de ricino hidrogenado etoxilado, ácido esteárico 120-H etoxilado (por ejemplo, Solutol HS15). La fase acuosa puede contener un único estabilizador, o una mezcla de dos o más estabilizadores. En una realización preferida, la fase acuosa contiene un dispersante polimérico y un tensioactivo (por ejemplo un tensioactivo aniónico), por ejemplo una polivinilpirrolidona y dodecilsulfato de sodio. Cuando el material farmacológicamente activo es un compuesto farmacológicamente activo, se prefiere que el estabilizador sea un material farmacéuticamente aceptable.

Generalmente, la fase acuosa contendrá de 0,01 a 1% en peso, preferiblemente de 0,05 a 0,5% en peso, y especialmente de 0,1 a 0,2% en peso de estabilizador. Se ha encontrado que las dispersiones preparadas según el presente procedimiento requieren niveles más bajos de estabilizadores (tales como tensioactivos), en comparación con los procedimientos de precipitación que no usan un inhibidor.

ES 2 287 293 T3

Opcionalmente, se puede añadir un estabilizador adicional a la dispersión tras la precipitación de las partículas en la fase acuosa, para proporcionar una inhibición adicional de la agregación de las partículas en la dispersión.

5 La combinación de la primera disolución y de la fase acuosa en el procedimiento según la presente invención da como resultado una precipitación sustancialmente instantánea, muy rápida, de partículas del inhibidor y del material farmacológicamente activo para dar partículas del tamaño deseado con una distribución estrecha de tamaños de partículas. La precipitación evita la necesidad de formar una emulsión antes de la extracción del disolvente orgánico miscible con agua, y simplifica considerablemente de ese modo la preparación de una dispersión de partículas sólidas, en comparación con los procedimientos a base de emulsiones.

10 Opcionalmente, el disolvente orgánico miscible con agua se puede eliminar de la dispersión después de la precipitación. Los métodos adecuados para eliminar el disolvente orgánico miscible con agua incluyen la evaporación, por ejemplo calentando la dispersión a vacío, la ósmosis inversa, la diálisis, la ultrafiltración o la filtración de flujo cruzado. La dispersión se puede concentrar después de precipitar las partículas, eliminando el exceso de agua de la dispersión, por ejemplo mediante evaporación, secado por pulverización o liofilización.

15 Opcionalmente, se pueden añadir componentes adicionales a la dispersión, por ejemplo agentes que modifican la viscosidad, tampones, agentes que enmascaran el sabor, antioxidantes, conservantes o colorantes. Los componentes adicionales se pueden añadir antes, o más preferiblemente después, de la precipitación de las partículas.

20 Según una realización adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas de una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, en un medio acuoso, que comprende:

25 combinar (a) una primera disolución que comprende la sustancia farmacológicamente activa, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor, con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizador, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa; y eliminar opcionalmente el disolvente orgánico miscible con agua;

30 en el que el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa, inhibidor el cual se selecciona de uno o más de:

- 35 (i) un mono-, di- o (más preferiblemente) un triglicérido de un ácido graso;
- (ii) un mono- o (preferiblemente) un diéster de ácido graso con un diol de C₂₋₁₀;
- 40 (iii) un éster de ácido graso con un alcohol o con un cicloalcohol;
- (iv) una cera;
- (v) un alcohol alifático de cadena larga (que contiene preferiblemente 6 o más átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 12 átomos de carbono); y
- 45 (vi) un aceite vegetal hidrogenado.

50 Esta realización de la presente invención proporciona dispersiones estables de partículas de una sustancia sólida farmacológicamente activa en un medio acuoso. Las dispersiones preparadas según esta realización muestran poco o ningún crecimiento del tamaño de partículas durante el almacenamiento (que resulta de la maduración de Ostwald).

55 En esta realización, se prefiere que la miscibilidad de la sustancia farmacológicamente activa y del inhibidor sea suficiente para dar partículas sólidas sustancialmente de una sola fase en la dispersión, más preferiblemente la mezcla de inhibidor/sustancia tiene un valor χ de $< 2,5$, más preferiblemente 2 o menos, por ejemplo de 0 a 2, preferiblemente de 0,1 a 2, en el que el valor χ es como se define aquí anteriormente.

60 En esta realización, el inhibidor es preferiblemente un triglicérido de cadena media (MCT) que contiene grupos acilo con 8 a 12 (más preferiblemente 8 a 10) átomos de carbono, o una mezcla de los mismos, por ejemplo Miglyol 812N. La miscibilidad del inhibidor con la sustancia se puede incrementar usando un coinhibidor como se describe aquí anteriormente. Por ejemplo, un inhibidor/coinhibidor adecuado en esta realización comprende un triglicérido de cadena media (MCT) como se define anteriormente y un alcohol alifático de cadena larga, que tiene 6 a 12 (más preferiblemente 8 a 12, por ejemplo 10) átomos de carbono, o una mezcla que comprende dos o más de tales inhibidores (por ejemplo, 1-hexanol o (más preferiblemente) 1-decanol). Un inhibidor/coinhibidor preferido, para uso en esta realización, es una mezcla de Miglyol 812N y 1-decanol.

65 Si se requiere, las partículas presentes en la dispersión preparada según la presente invención se pueden aislar del medio acuoso tras la precipitación (o eliminación del disolvente orgánico miscible con agua, si se usa). Las partículas se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo centrifugando, mediante ósmosis inversa, filtración

de membrana, liofilización o secado por pulverización. El aislamiento de las partículas es útil cuando las partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, debido a que permite que las partículas se laven y se resuspendan en un medio acuoso estéril para dar una suspensión adecuada para la administración a un mamífero de sangre caliente (especialmente un ser humano), por ejemplo mediante administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa).

En esta realización, se puede añadir a la suspensión un agente antes del aislamiento de las partículas, para evitar la aglomeración de las partículas sólidas durante el aislamiento (por ejemplo, secando por pulverización o mediante liofilización). Los agentes adecuados incluyen, por ejemplo, un azúcar, tal como manitol. El aislamiento de las partículas a partir de la suspensión también es útil cuando es deseable almacenar las partículas como un polvo. El polvo se puede resuspender entonces en un medio acuoso antes del uso. Esto es particularmente útil para la sustancia farmacológicamente activa. Las partículas aisladas de la sustancia se pueden almacenar entonces como un polvo, por ejemplo en un vial, y se pueden resuspender subsiguientemente en un medio líquido adecuado, para la administración a un paciente, como se describe anteriormente.

Como alternativa, las partículas aisladas se pueden usar para preparar formulaciones sólidas, por ejemplo amasando las partículas con excipientes/vehículos adecuados, y granulando o comprimiendo la mezcla resultante para formar un comprimido o gránulos adecuados para la administración oral. Como alternativa, las partículas se pueden suspender, dispersar o encapsular en un sistema de matriz adecuado, por ejemplo una matriz polimérica biocompatible, por ejemplo un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o un polímero de polilactida/glicolida, para dar una formulación de liberación controlada o sostenida.

En otra realización de la presente invención, el procedimiento se realiza usando condiciones asépticas, proporcionando directamente de ese modo una dispersión estéril que se puede administrar a un mamífero de sangre caliente como se describe anteriormente, sin la necesidad de etapas adicionales de purificación o de esterilización. Como alternativa, la dispersión se puede filtrar de forma estéril tras la precipitación y la eliminación opcional del disolvente orgánico miscible con agua, para dejar una suspensión estéril.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una dispersión acuosa estable que comprende una fase acuosa continua en la que se dispersan partículas sólidas que comprenden un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, en la que dicha dispersión se obtiene mediante el procedimiento según la presente invención; y en la que:

- (i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico,
- (ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa, y
- (iii) el inhibidor no es un fosfolípido, y
- (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

La dispersión según este aspecto de la presente invención muestra poco o ningún crecimiento de partículas con el almacenamiento, mediado por la maduración de Ostwald (es decir, la dispersión es una dispersión estable según se define anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención).

Las partículas tienen preferiblemente un diámetro medio menor que 1 μm , y más preferiblemente menor que 500 nm. Se prefiere especialmente que las partículas en la dispersión tengan un tamaño medio de partículas desde 10 hasta 500 nm, más especialmente desde 50 hasta 300 nm, y aún más especialmente desde 100 hasta 200 nm.

La fracción en peso de inhibidor en las partículas es preferiblemente menor que 0,5, más preferiblemente 0,3 o menos, por ejemplo desde 0,05 hasta 0,3, preferiblemente desde 0,06 hasta 0,25.

En esta realización, se prefiere que la miscibilidad del material farmacológicamente activo y del inhibidor sea suficiente para dar partículas sólidas de una fase sustancialmente única, más preferiblemente la mezcla de inhibidor/sustancia tiene un valor χ de $< 2,5$, más preferiblemente 2 o menos, por ejemplo de 0 a 2, preferiblemente de 0,1 a 2, en la que el valor χ es como se define aquí anteriormente.

Las partículas pueden contener una única sustancia farmacológicamente activa, o dos de tales sustancias. Las partículas pueden contener un único inhibidor, o una combinación de un inhibidor y uno o más coinhibidores como se describe aquí anteriormente.

Las dispersiones según la presente invención se pueden administrar a un mamífero de sangre caliente (especialmente un ser humano), por ejemplo mediante administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). En una realización alternativa, la dispersión se puede usar como un líquido de granulación en un proceso de granulación en húmedo, para preparar gránulos que comprenden el material farmacológicamente activo que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, y uno o más excipientes (opcionalmente tras concentrar en primer lugar

ES 2 287 293 T3

la dispersión mediante eliminación del medio acuoso en exceso). Los gránulos resultantes se pueden usar entonces directamente, por ejemplo rellenándolos en cápsulas para proporcionar una dosificación unitaria que contiene los gránulos. Como alternativa, los gránulos se pueden mezclar opcionalmente con otros excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc., y se pueden comprimir en un comprimido adecuado para la administración oral. Si se requiere, el comprimido se puede revestir para proporcionar un control sobre las propiedades de liberación del comprimido, o para protegerlo frente a la degradación, por ejemplo mediante exposición a la luz y/o a la humedad. Las técnicas de granulación en húmedo y los excipientes adecuados para uso en formulaciones de comprimidos son bien conocidos en la técnica.

10 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa obtenible mediante el procedimiento según la presente invención, en la que la sustancia y el inhibidor son como se definen aquí anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa obtenible mediante el procedimiento según la presente invención, para uso como un medicamento, en la que la sustancia y el inhibidor son como se definen aquí anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

20 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en asociación con una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, obtenible mediante el procedimiento según la presente invención.

25 Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados son excipientes bien conocidos usados en la preparación de formulaciones farmacéuticas, por ejemplo cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes y/o excipientes que controlan/modifican la liberación.

30 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas farmacológicamente activas que tienen una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, en un medio acuoso, que comprende:

35 combinar (a) una primera disolución que comprende una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor, con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizador, comprendiendo de ese modo las partículas sólidas que precipitan el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa para dar una dispersión de las partículas sólidas farmacológicamente activas en un medio acuoso; y opcionalmente eliminar el disolvente orgánico miscible con agua, de la dispersión;

40 en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico,

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido, y

(iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

Los inhibidores y las sustancias farmacológicamente activas preferidos para uso en esta realización son como se definen aquí anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

55 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un inhibidor para prevenir o inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas farmacológicamente activas que tienen una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml, en un medio acuoso, en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa, que tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,5 mg/ml; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido, y (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

ES 2 287 293 T3

Los inhibidores y las sustancias farmacológicamente activas preferidos para uso en esta realización son como se definen aquí anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, en los que todas las partes son partes en peso, excepto que se establezca de otro modo.

Los tamaños de partículas se dan como el tamaño de partículas promediado mediante intensidad, determinado mediante dispersión dinámica de la luz usando un N4MD de Coulter.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica del (diámetro medio de partículas)³ (nm³) frente al tiempo (minutos), para partículas de felodipina preparadas con y sin el uso de un inhibidor (Miglyol 812N). Los círculos en blanco, en la figura 1, representan las partículas de felodipina preparadas con el inhibidor (Miglyol 812N), y los círculos oscuros representan 15 partículas de felodipina preparadas sin un inhibidor. La figura 1 muestra claramente que la presencia del inhibidor eliminó la maduración de Ostwald en las partículas de felodipina, y el tamaño de partículas permanece constante. En cuanto a las partículas de felodipina preparadas sin un inhibidor, crecieron rápidamente con el tiempo.

Ejemplo 1

20 *Dispersión de Felodipina/Migliol 812N (4:1 p/p)*

Se preparó una disolución de 91 mM de felodipina y 8,7 mg/ml de Miglyol 812N en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron rápidamente 0,01 ml de esta disolución a 0,9 ml de una disolución acuosa que contiene 0,2% p/p de polivinilpirrolidona (PVP) y 0,25 mM de dodecilsulfato de sodio (SDS). La disolución acuosa se sometió a ultrasonido durante la adición de la disolución orgánica, usando un baño ultrasónico. Esto dio como resultado la precipitación de partículas con un tamaño medio de 100 nm, según se mide mediante dispersión dinámica de la luz usando un aparato N4MD de Coulter. No se observó ningún incremento del tamaño de partículas durante un período de 2 horas, a 20°C. Se calculó que el parámetro de χ de felodipina/inhibidor era 0,4 usando la Ecuación I descrita aquí.

30 T_m y ΔS_m se determinaron mediante análisis de DSC en una muestra de felodipina cristalina, usando un Mettler-Toledo DSC 820 y una configuración de vial abierto, y una velocidad de barrido de 10 K/min., para dar la entropía de fusión, $\Delta S_m = 72$ J/mol,K y el punto de fusión $T_m = 417$ K.

35 La solubilidad de la fracción molar de felodipina/Miglyol 812N (x^s_1 en la Ecuación I) se determinó agitando magnéticamente un exceso de felodipina cristalina (aproximadamente 2-5 veces la cantidad requerida para una disolución saturada) en Miglyol 812N (5-25 ml), a 350 rpm (protegida de la luz, y cerrada herméticamente en una atmósfera de nitrógeno) durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró para eliminar los sólidos (filtro de 0,2 μ m), y después se analizó usando HPLC, para determinar la cantidad de felodipina disuelta en Miglyol 812N. La solubilidad de felodipina en Miglyol 812N fue 69 mM, dando una solubilidad de la fracción molar de 0,069/1,9 = 0,036, 40 en la que 1,9 es la molaridad aparente de Miglyol 812N. El Miglyol 812N es una mezcla de aproximadamente 60% de triglicérido de C8 (Mw 471) y 40% de triglicérido de C10 (Mw 555), y tiene una densidad de aproximadamente 0,945 g/cm³. De este modo, la molaridad aparente de Miglyol 812N es $945/(0,6 \cdot 471 + 0,4 \cdot 555) = 1,9$.

45 Ejemplo 1 comparativo

Se repitió el Ejemplo 1, pero sin el uso de Miglyol 812N. El proceso produjo un diámetro medio de partículas de aproximadamente 170 nm. El tamaño de partículas aumentó rápidamente durante un período de 1 hora, a 20°C, desde 170 a 250 nm, y después de 2 horas había aumentado hasta 370 nm.

50 La Figura 1 muestra el cubo del diámetro medio de partículas frente al tiempo, para las partículas preparadas según el Ejemplo 1 (con un inhibidor), y aquellas preparadas según el ejemplo comparativo (sin inhibidor). Está claro a partir de la Figura 1 que la dispersión según la presente invención no muestra ningún incremento del tamaño de partículas, mientras que la dispersión preparada sin el uso de un inhibidor muestra un incremento rápido del tamaño de partículas como resultado de la maduración de Ostwald.

Ejemplo 2

60 *Dispersión de Felodipina/Migliol 812N (10:1 p/p)*

Se preparó una disolución de 100 mM de felodipina y 3,85 mg/ml de Miglyol 812N en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron 0,01 ml de esta disolución rápidamente a 0,99 ml de una disolución acuosa que contiene 0,2% p/p de polivinilpirrolidona (PVP) y 0,25 mM de dodecilsulfato de sodio (SDS), como se describe en el Ejemplo 1. Esto dio como resultado la precipitación de partículas con un tamaño medio de 1,20 nm. No se observó ningún crecimiento 65 adicional tras 1 hora a 20°C. Se calculó que el parámetro χ de felodipina/inhibidor era 0,4 usando el método descrito en el Ejemplo 1.

ES 2 287 293 T3

Ejemplo 2 comparativo

Se repitió el Ejemplo 2, pero sin el uso del inhibidor (Miglyol 812N). El tamaño de partículas aumentó rápidamente durante un período de 1 hora a 20°C, desde 170 hasta 250 nm, y, después de 2 horas el tamaño fue 370 nm.

Ejemplo 3

Dispersión de Felodipina/Trilaurina (8:1 p/p)

Se preparó una disolución de 100 mM de felodipina y 4,8 mg/ml de trilaurina en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron rápidamente 0,01 ml de esta disolución a 0,99 ml de una disolución acuosa que contiene 0,2% p/p de polivinilpirrolidona (PVP) y 0,25 mM de dodecilsulfato de sodio (SDS), como se describe en el Ejemplo 1. Esto dio como resultado la precipitación de partículas con un tamaño medio de 160 nm. No se observó ningún crecimiento adicional después de 1 hora a 20°C.

Ejemplo 3 comparativo

Se repitió el Ejemplo 3, pero sin el uso del inhibidor (trilaurina). El tamaño de partículas aumentó rápidamente durante un período de 1 hora a 20°C, desde 170 hasta 250 nm, y después de 2 horas el tamaño fue 370 nm.

Ejemplo 4

Dispersión de Bicalutamida/Miglyol 812N (4:1 p/p)

Se preparó una disolución de 100 mM de bicalutamida y 10,8 mg/ml de Miglyol 812N en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron rápidamente 0,01 ml de esta disolución a 0,99 ml de una disolución acuosa que contiene 0,2% p/p de polivinilpirrolidona (PVP), como se describe en el Ejemplo 1. Esto dio como resultado la precipitación de partículas con un tamaño medio de 270 nm. No se observó maduración de Ostwald después de 1 hora a 20°C. Se calculó que el parámetro χ de bicalutamida/inhibidor era 1,4, usando el método descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4 comparativo

El Ejemplo 4 se repitió pero sin el uso del inhibidor (Miglyol 812N). El tamaño de partículas aumentó rápidamente durante un período de 20 minutos a 20°C, desde 210 hasta 700 nm.

Ejemplo 5

Dispersión de Nifedipina/Miglyol 812N (4:1 p/p)

Se preparó una disolución de 100 mM de nifedipina y 8,6 mg/ml de Miglyol 812N en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron rápidamente 0,055 ml de esta disolución a 0,945 ml de una disolución acuosa que contiene 0,2% p/p de polivinilpirrolidona (PVP) y 0,25 mM de dodecilsulfato de sodio (SDS), como se describe en el Ejemplo 1. Esto dio como resultado la precipitación de partículas con un tamaño medio de 120 nm, y no se observó ningún crecimiento adicional tras 1 hora a 20°C. Se determinó que el parámetro χ de nifedipina/inhibidor era 1,2, usando el método descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5 comparativo

Se repitió el Ejemplo 5 pero sin el uso del inhibidor (Miglyol 812N). El tamaño de partículas aumentó rápidamente durante un período de 60 minutos a 20°C, desde 220 hasta 1100 nm.

Ejemplo 6

Dispersión de 8-[(2-etil-6-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida/Miglyol 812N/1-decanol (8:1:1 p/p)

Se preparó una disolución de 100 mM de 8-[(2-etil-6-metilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (descrita en el documento WO 99/55706), 4,2 mg/ml de Miglyol 812N (inhibidor) y 4,2 mg/ml de 1-decanol (coinhbidor) en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron rápidamente 0,01 ml de esta disolución a 0,99 ml de una disolución acuosa que contiene 0,2% p/p de polivinilpirrolidona (PVP) y 0,25 mM de dodecilsulfato de sodio (SDS), como se describe en el Ejemplo 1. Esto dio como resultado la precipitación de partículas con un tamaño medio de 220 nm, y no se observó ningún crecimiento adicional tras 1 hora a 20°C. Se determinó que el parámetro χ de fármaco/inhibidor era 0,6, usando el método descrito en el Ejemplo 1, midiendo la solubilidad del compuesto en una mezcla 1:1 en peso del Miglyol 812N y 1-decanol. En este sistema, $\Delta S_m = 66 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$, $T_m = 491 \text{ K}$, la solubilidad de la sustancia en la mezcla de Miglyol 812N/1-decanol fue 37 mM, la solubilidad de la fracción molar = $0,037/3,6 = 0,0103$, en la que 3,6 es la molaridad aparente de la mezcla 1:1 de Miglyol 812N y 1-decanol.

ES 2 287 293 T3

En otro experimento en el que se sustituyó 1-decanol por Miglyol 812N, el tamaño de partículas aumentó lentamente durante un período de 100 minutos a 20°C, desde 210 hasta 280 nm. Se determinó que el parámetro χ de fármaco/inhibidor para este último sistema fue 2,8, según se describe en el Ejemplo 1 ($\Delta S_m = 66 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$, $T_m = 491 \text{ K}$, la solubilidad de la sustancia en el Miglyol fue 2,2 mM, y la solubilidad de la fracción molar = $0,0022/1,9 = 0,00116$, en la que 1,9 es la molaridad aparente de Miglyol 812N).

Este ejemplo ilustra que, para el inhibidor preferido (parámetro $\chi < 2,5$), la maduración de Ostwald se elimina, mientras que para aquellos sistemas en los que el parámetro χ es mayor, se reduce la maduración de Ostwald pero no se elimina completamente.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas en un medio acuoso, que comprende:

10 combinar (a) una primera disolución, que comprende una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua a 25°C menor que 0,5 mg/ml, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor, con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizador, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa; y eliminar opcionalmente el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que:

- 15 (i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico;
- (ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa;
- 20 (iii) el inhibidor no es un fosfolípido; y
- (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el inhibidor es una mezcla de triglicéridos obtenibles esterificando glicerol con una mezcla de ácidos grasos de cadena media.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el inhibidor es una mezcla de triglicéridos que contienen grupos acilo con 8 a 12 átomos de carbono.

30 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor comprende además un coinhibidor seleccionado de un alcohol alifático de cadena larga que contiene 6 o más átomos de carbono.

35 5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la miscibilidad del inhibidor y de la sustancia farmacológicamente activa, que tiene una solubilidad en agua a 25°C menor que 0,5 mg/ml, es suficiente para dar un parámetro de interacción, χ , menor que 2,5.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fase acuosa contiene un estabilizador.

40 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el estabilizador comprende un dispersante polimérico y un tensioactivo.

45 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas de una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua a 25°C menor que 0,5 mg/ml, en un medio acuoso, que comprende:

50 combinar (a) una primera disolución, que comprende la sustancia farmacológicamente activa, un disolvente orgánico miscible con agua, y un inhibidor, con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizador, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa; y opcionalmente eliminar el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa, inhibidor el cual se selecciona de uno o más de:

- 55 (i) un mono-, di- o un triglicérido de un ácido graso;
- (ii) un mono- o un diéster de ácido graso con un diol de C₂₋₁₀;
- 60 (iii) un éster de ácido graso con un alcohol o con un cicloalcohol;
- (iv) una cera;
- (v) un alcohol alifático de cadena larga; y
- 65 (vi) un aceite vegetal hidrogenado.

ES 2 287 293 T3

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tamaño medio de partículas de las partículas sólidas es menor que $1\ \mu\text{m}$.

5 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de aislar las partículas sólidas de la dispersión.

10 11. Una dispersión acuosa estable que comprende una fase acuosa continua en la que se dispersan partículas sólidas que comprenden un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C , menor que $0,5\ \text{mg/ml}$, obtenible mediante el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico;

15 (ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa;

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido; y

20 (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

25 12. Una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C , menor que $0,5\ \text{mg/ml}$, obtenible mediante el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 13. Una partícula sólida según la reivindicación 12, para uso como un medicamento.

35 14. Una composición farmacéutica que comprende una partícula sólida según la reivindicación 12, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 15. Un método para inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas farmacológicamente activas que tienen una solubilidad en agua, a 25°C , menor que $0,5\ \text{mg/ml}$, en un medio acuoso, que comprende:

45 combinar (a) una primera disolución, que comprende una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua a 25°C menor que $0,5\ \text{mg/ml}$, un disolvente orgánico miscible con agua, y un inhibidor, con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizador, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa, para dar una dispersión de las partículas sólidas farmacológicamente activas en un medio acuoso; y opcionalmente eliminar el disolvente orgánico miscible con agua de la dispersión;

50 en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico;

55 (ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido; y

60 (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

65 16. Uso de un inhibidor para prevenir o inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas farmacológicamente activas que tienen una solubilidad en agua, a 25°C , menor que $0,5\ \text{mg/ml}$, en un medio acuoso, en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico;

70 (ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua, a 25°C , menor que $0,5\ \text{mg/ml}$; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido; y

75 (iv) el inhibidor es suficientemente miscible con la sustancia farmacológicamente activa para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla de una fase sustancialmente única de la sustancia y del inhibidor.

ES 2 287 293 T3

17. Cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la sustancia farmacológicamente activa tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,1 mg/ml.

5 18. Cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que la sustancia farmacológicamente activa tiene una solubilidad en agua, a 25°C, menor que 0,05 mg/ml.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

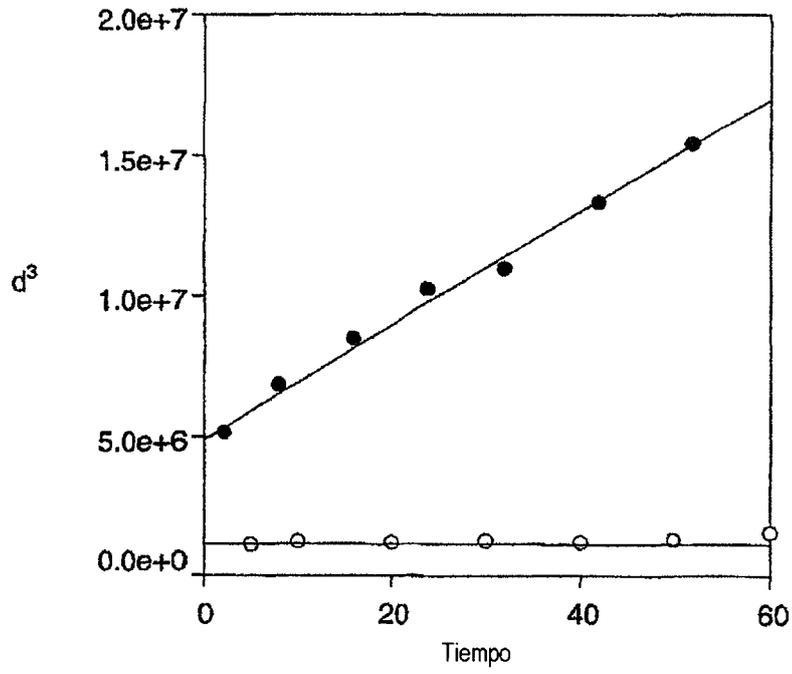


Figura 1