

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 977**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2017** **PCT/GB2017/050345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017** **WO17137762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2017** **E 17710030 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023** **EP 3413873**

54 Título: **Nuevas composiciones**

30 Prioridad:

12.02.2016 GB 201602579

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

10.06.2024

73 Titular/es:

VELTIO PHARMA AB (100.0%)
c/o Folkesson, Box 3035, Dragarbrunnsgatan 78B
75003 Uppsala, SE

72 Inventor/es:

MIHRANYAN, ALBERT

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 971 977 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

Nuevas composiciones

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que proporcionan una liberación rápida de ingredientes activos, tales como fármacos BCS de tipo 2 y 4, presentados con baja solubilidad en el tracto gastrointestinal. La invención también se refiere a procedimientos de fabricación de dichas composiciones farmacéuticas.

Antecedentes

10 Para producir el efecto deseado en el organismo, un fármaco ingerido por vía oral debe ser absorbido por el tracto gastrointestinal (GIT). Esto último sólo puede ocurrir si primero se disuelve el fármaco. Basándose en estas consideraciones, en 1995 se desarrolló un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) ampliamente aceptado, en el que todos los fármacos pueden dividirse en 4 grupos generales basados en la combinación de dos criterios principales, a saber, la solubilidad y la permeabilidad del fármaco (Amidon, G.L. et al. 1995. Pharm. Res. 12(3):413-420).

Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Alta solubilidad	Baja solubilidad	Alta solubilidad	Baja solubilidad
Alta permeabilidad	Alta permeabilidad	Baja permeabilidad	Baja permeabilidad

15 Según las directrices BCS de la FDA, actualmente son válidos los siguientes límites:

- Se considera que una sustancia farmacéutica es ALTAMENTE SOLUBLE cuando la dosis más alta es soluble en < 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1 a 7,5.
- 20 • Se considera que una sustancia farmacéutica es ALTAMENTE PERMEABLE cuando se determina que el grado de absorción en humanos es > 90 % de una dosis administrada, basándose en el balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.
- Se considera que un producto farmacéutico se DISUELVE RÁPIDAMENTE cuando > 85 % de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacéutica se disuelve en 30 minutos utilizando el aparato USP I o II en un volumen de < 900 ml de soluciones tampón.

25 Además, un número de dosis D_0 también puede ser útil como indicador de solubilidad:

$$D_0 = \frac{M_0}{V_0 \times S_{app}} \quad (1)$$

en la que M_0 es la dosis máxima, V_0 es el volumen disponible para la disolución, normalmente 250 ml, y S_{app} es la solubilidad aparente del fármaco en el medio. Por tanto, $D_0 < 1$ en un intervalo de pH entre 1 y 7,5 indica buena solubilidad, mientras que si $D_0 > 1$ a cualquier pH la solubilidad de un fármaco es deficiente.

30 En consecuencia, los fármacos BCS de tipo 2 y 4 se caracterizan por su baja solubilidad y se han dedicado importantes esfuerzos de investigación y desarrollo para potenciar su biodisponibilidad. Krishnaiah Yellela S.R ET AL: "Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs", Journal of Bioequivalence & Bioavailability, vol. 02, No. 02, 30 de marzo de 2010 (2010-03-30) divulga una variedad de tecnologías desarrolladas para potenciar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles BCS clase II, tales como la micronización, el nanodimensionamiento, la ingeniería de cristales, las dispersiones sólidas, las ciclodextrinas, las nanopartículas lipídicas sólidas y otros sistemas coloidales de administración de fármacos.

35 La presente invención se refiere a la potenciación de la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos BCS de tipo 2 y 4. Las formulaciones que contienen diversos API que son fármacos BCS de tipo 2 o 4 se divulgan en el documento Takagi et al. Mol. Pharm. 2006; 3(6): 631-643; Lindenberg et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004; 58: 265-278 y Pham The et al. Mol. Pharm. 2013; 10: 2445-2461. Estas referencias se refieren principalmente a los que figuran en la lista de fármacos esenciales de la WHO. Sin embargo, la invención también es útil para sustancias de desarrollo, ya que se sabe que al menos más de la mitad y hasta el 90 % de los candidatos a fármacos son

sustancias poco solubles. En el contexto de las sustancias farmacológicas útiles en la presente invención, los descriptores moleculares para las sustancias típicas BCS de tipo 2 y 4 pueden utilizarse como se resume en Pham T. et al. Mol. Pharm. 2013; 10: 2445-2461, siempre que contengan al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada.

5

Tabla 1 -

Descriptores moleculares típicos de diversas clases de fármacos BCS. Tabla adaptada de Pham T. et al. Mol. Pharm. 2013; 10: 2445-2461.				
	BCS Tipo 1	BCS Tipo 2	BCS Tipo 3	BCS Tipo 4
Intervalo de dosis, mg	0,3-1000	10-800	0,25-1000	2-750
Dosis máxima media/mediana, mg	135,92/60	218,49/200	210,37/50	271,86/200
Papp media/mediana cm/s	46,00/34,89	43,54/36,50	4,07/1,88	4,21/2,16
Intervalo de Mw	135,23-479,58	169,57-1050,39	102,11-781,05	225,18/1202,84
media/mediana de Mw	290,50/289,41	340,39/318,23	349,48/348,82	499,56/425,96
intervalo de logP	-0,97 a 5,20	-4,61 a 5,70	-5,50 a 4,63	-0,32 a 5,10
media/mediana de logP	2,34/2,32	2,53/2,78	1,13/1,18	1,97/1,63
Intervalo de logO pH6	-1,55 a 4,51	-8,75 a 5,10	-7,69 a 3,65	-7,98 a 6,61
media/mediana de logO pH 6	0,71/0,65	1,81/1,9	-0,88/-1,11	1,37/1,28
Intervalo de logO pH 7.5	-1,72 a 5,18	-8,24 a 5,07	-7,69 a 5,18	-8,11 a 6,6
media/mediana de logO pH 7,5	1,34/1,18	1,63/1,67	-0,56/-0,73	1,40/1,00
gama nHA+B	1-15	1-40	2-27	1-28
media/mediana de nHA+B	4,97/4	6,24/6	8,81/8	10,81/10
RBN, gama	0-13	0-19	0-16	1-20
RBN, media / mediana	4,12/4	4,34/4	5,07/4	7,56/7
RBN, número de enlaces rotatorios; nHA+B número total de aceptores y donantes de enlaces de hidrógeno; Papp permeabilidad aparente; logO coeficiente de reparto dependiente del pH en octanol-agua; logP coeficiente de reparto en octanol-agua; Mw peso molecular				

La mayoría de los NSAID son normalmente sustancias BCS de tipo 2 o 4 con baja solubilidad, aunque algunos de ellos, tales como los derivados del ácido salicílico, por ejemplo, ASA, ácido salicílico, etenzamida, etc., o el paracetamol, se clasifican como sustancias de tipo 1 (o tipo 3). Los NSAID son un modelo práctico de fármacos poco solubles porque son asequibles y tienen una toxicidad relativamente baja en comparación con otras clases farmacológicas de fármacos, y por lo tanto son menos peligrosos para el personal investigador y el medio ambiente.

10

Los NSAID de venta libre (OTC) son los productos médicos individuales más frecuentemente consumidos por entre el 17 y el 23 % de la población (Kaufman DW, et al., 2002. JAMA, 287(3):337-344). Cada año se venden más de

treinta mil millones de comprimidos y decenas de millones de personas toman NSAID a diario. Sólo en el caso del ibuprofeno, se han vendido más de cien mil millones de comprimidos OTC en EE.UU. desde que se puso a disposición de los consumidores en 1984.

- 5 Farmacológicamente, los NSAID actúan interactuando con las enzimas ciclooxigenasa (COX), inhibiendo así la producción en cascada de ácido araquidónico (AA) de prostaglandinas (PG), por ejemplo PGE2 y PGF2a, que desempeñan un papel clave en la inflamación y el dolor.

Los NSAID imitan a los AA para poder inhibir la COX, es decir, (i) contienen un centro de acidez o un grupo carboxílico libre y (ii) son en gran medida lipofílicos y presentan al menos un anillo aromático. Normalmente, los NSAID tienen un centro de acidez, por lo general representado por un grupo ácido carboxílico o, alternativamente, por un grupo enólico, ácido hidroxámico, sulfonamida o un anillo de tetrazol. El grupo ácido de los NSAID es importante para la unión H con la región polar en Arg120 y Tyr355 ubicado en el lado opuesto de la COX (Hawkey 1999. Lancet 353:307-314). La presencia de anillos aromáticos hace que los NSAID sean lipofílicos. Excepto un número limitado de NSAID, tales como la aspirina, la etenzamida o el ibuprofeno, la mayoría predominante de los NSAID tienen 2 anillos aromáticos, que son capaces de formar una conformación retorcida entre sí. Se cree que es beneficioso cuando los dos anillos están retorcidos entre sí hasta un grado máximo (Moser, et al., 1990, J. Med. Chem., 33, 2358-2368). Por tanto, la lipofilia de las moléculas de NSAID es esencial para la inhibición de las enzimas COX. Por otra parte, también garantiza una difusión pasiva sin obstáculos a través de las membranas biológicas. El carácter globalmente lipofílico de los NSAID se traduce en una deficiente biodisponibilidad limitada por la solubilidad, es decir, los fármacos BCS de tipo 2 y 4.

- 20 Aunque los NSAID se utilizan por lo general como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, también pueden ser útiles para el tratamiento de la dismenorrea primaria y la migraña.

La velocidad de absorción es crucial en el tratamiento farmacológico de determinadas afecciones, tales como los ataques de migraña y la dismenorrea primaria, ya que se desea el alivio más rápido posible de los síntomas. La mayoría de los NSAID tienen una solubilidad deficiente y, así una biodisponibilidad deficiente. Por lo general se administran en dosis altas (debido, en parte, a la baja solubilidad/biodisponibilidad) y el pico de concentración plasmática se alcanza normalmente en 2 horas.

La administración de dosis elevadas de NSAID para conseguir un efecto terapéutico es en parte la causa de los efectos secundarios, tales como las úlceras gástricas, asociados a estos fármacos. Entre el 10 % y el 50 % de los pacientes no toleran el tratamiento con NSAID debido a sus efectos secundarios, como dolor abdominal, diarrea y malestar estomacal. Aproximadamente el 15 % de los pacientes en tratamiento prolongado con NSAID desarrollan una úlcera péptica (ulceración del estómago o el duodeno). Aunque muchos de estos pacientes con úlceras no presentan síntomas y no son conscientes de ellas, corren el riesgo de desarrollar complicaciones ulcerosas graves, tales como hemorragias o perforación del estómago.

- 35 Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar formulaciones que contengan NSAID, y otros fármacos, capaces de aliviar los síntomas (de afecciones tales como la migraña y la dismenorrea) lo más rápidamente posible, minimizando al mismo tiempo el riesgo de efectos secundarios para el paciente.

La vía oral de administración de fármacos es la más utilizada y conveniente para la administración de muchos fármacos. La celulosa microcristalina es un importante excipiente para comprimidos de administración oral. La Farmacopea Europea define la celulosa microcristalina (MCC) como celulosa purificada, parcialmente despolimerizada, preparada mediante el tratamiento de α -celulosa, obtenida como pulpa a partir de material vegetal fibroso, con ácidos minerales. Aunque el objetivo principal del tratamiento de la α -celulosa con ácido mineral hasta el denominado grado de polimerización de nivelación (DP 100-350) es eliminar las regiones amorfas de la celulosa, el grado general de cristalinidad de la MCC no supera el 80 % medido por XRD (Mihiranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442). Normalmente, la MCC es un polvo esencialmente no poroso que presenta una superficie en torno a 0,5-1 m²/g, medida por adsorción de gas nitrógeno (ibid). La MCC se produce normalmente mediante el secado por pulverización de la lechada de celulosa que se obtiene tras la hidrólisis ácida.

Oguchi T. et al., Yakuzaijaku, Vol. 57, No. 3 (1997) 168 discute el uso de una forma porosa de celulosa microcristalina, denominada "celulosa cristalina porosa" PCC, como portador de fármaco en una composición con naproxeno. Sin embargo, no se divulga la forma en que se prepara el portador del fármaco. Aquí y en todo el texto, el término PCC se refiere únicamente a un material no divulgado suministrado por Asahi Kasei, Japón. En el documento divulgado no se presentan detalles del procedimiento de preparación de la PCC.

Matsumoto K. et al., Chem. Pharm. Bull. 46(2) 314-318 (1998) divulga el uso de PCC en mezclas con etenzamida, es decir, una sustancia BCS de tipo 1(3). No se facilitan detalles sobre la preparación del excipiente. El material descrito muestra una deficiente estabilidad en presencia de humedad, ya que pierde progresivamente su superficie específica cuando se expone a diversas humedades relativas.

Tozuka Y., et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 1567-1572 (2000) divulga una composición de PCC con ácido 2-naftoico. Sin embargo, se proporciona muy poca información sobre el origen de la PCC y no se menciona ninguna mejora de la sensibilidad de la PCC a la humedad.

Nakai Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 26(10) 2983-2989 (1978) divulga composiciones de MCC con naftaleno, alcanfor y o-cresol. Nakai Drug Dev. Ind. Pharm. 1986; 12(7): 1017-1039 divulga formulaciones que contienen mezclas de MCC molida que tienen una solubilidad potenciada. De Nakai (1986) se desprende claramente que los fármacos no son estables en las formulaciones allí divulgadas. Por otra parte, de los datos de XRD se desprende que la estructura de la MCC cambia gradualmente, con lo que la MCC se vuelve progresivamente más amorfa.

Carlsson et al. International Journal of Pharmaceutics (2014) 461(1):74 se titula "Aspirin degradation in surface-charged TEMPO-oxidized mesoporous crystalline nanocellulose". Mihranyan et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences (2006) 27(2-3):220 se titula "Influence of cellulose powder structure on moisture-induced degradation of acetylsalicylic acid".

La enumeración o discusión de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es de conocimiento general.

Divulgación de la invención

Según la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende celulosa obtenida a partir de algas, o un derivado de dicha celulosa, y un ingrediente farmacéutico activo, en el que al menos aproximadamente el 90 % en peso del ingrediente farmacéutico activo está en forma amorfa y en el que el ingrediente activo farmacéutico es:

- (i) una molécula que contiene al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada;
- (ii) un sólido en condiciones ambientales; y
- (iii) un ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4;

y en el que dicho derivado de celulosa obtenido de algas es celulosa que ha sido modificada químicamente mediante una reacción de superficie limitada en la que intervienen alcoholes primarios y secundarios.

Las composiciones que comprenden tales características se denominarán en lo que sigue conjuntamente "las composiciones de la invención".

Se ha encontrado ventajosamente que las composiciones de la invención proporcionan una liberación rápida de los ingredientes activos BCS de tipo 2 y 4 y una potenciación de su biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal (GIT) tras la administración peroral de la composición. En una realización, sustancialmente todo el fármaco (por ejemplo, al menos aproximadamente 85 %) se libera de la formulación en la primera hora tras la administración de la formulación. La liberación también puede ser tal que la cantidad de fármaco liberado de la composición alcance una meseta en un corto espacio de tiempo (por ejemplo, en aproximadamente 1 hora, tal como en aproximadamente 15 minutos). Es decir, sustancialmente toda (por ejemplo, al menos aproximadamente 90 %) la cantidad total de fármaco que se libera durante las primeras 24 horas puede liberarse durante la primera hora (por ejemplo, durante los primeros 15 minutos). En la presente solicitud, los términos "liberación rápida" y "liberación intermedia" se utilizan indistintamente. Las composiciones de la invención no se limitan a la administración oral, y pueden administrarse por otras vías, como se discute en otra parte de la presente memoria.

El término "liberación rápida" será entendido por el experto para referirse a composiciones que proporcionan, y/o están adaptadas para proporcionar, una liberación "rápida" y/o "inmediata" del fármaco (en la que el fármaco se libera a una tasa suficientemente alta durante un periodo de tiempo suficiente para producir una respuesta terapéutica en un tiempo muy corto) a partir de la formulación. La liberación desde la formulación se refiere a la liberación del fármaco desde la estructura de red de la celulosa.

Las composiciones de la invención también son ventajosas porque presentan una mayor estabilidad física del ingrediente activo farmacéutico (por ejemplo, una mayor estabilidad de su forma física) dentro de la formulación. En las composiciones de la invención, al menos aproximadamente 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico, que es una sustancia BCS de tipo 2 o 4, está presente en una forma amorfa y las composiciones permiten que el ingrediente activo farmacéutico permanezca en dicha forma predominantemente amorfa durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, hasta al menos 1 mes, tal como hasta al menos seis meses). Al liberarse del soporte de celulosa, el ingrediente activo farmacéutico se proporciona en una forma que presenta un alto grado de amorfidad en comparación con otras formulaciones. Esto, a su vez, potencia la velocidad de disolución del ingrediente activo farmacéutico en el medio circundante y acelera su absorción por el organismo.

La disolución potenciada es particularmente importante para los ingredientes activos BCS de tipo 2 y 4, ya que estas sustancias tienen un perfil de baja solubilidad. Al potenciar la velocidad de disolución del ingrediente activo farmacéutico tras la administración, la dosis total de fármaco que se suministra al sujeto puede reducirse sin dejar de obtener los beneficios terapéuticos previstos.

Las composiciones de la invención comprenden celulosa obtenida de una o más especies de algas por hidrólisis con ácido mineral fuerte. Dicha celulosa puede suministrarse ya sea en la forma en que se produce naturalmente, o como un derivado de dicha forma, en la que el derivado es celulosa que ha sido modificada químicamente mediante una reacción de superficie limitada en la que intervienen alcoholes primarios y secundarios. Los derivados que pueden mencionarse a este respecto se producen por modificación superficial limitada de la celulosa sin su disolución. Las rutas químicas de modificación pueden incluir cualquiera de las reacciones conocidas de superficie limitada que implican alcoholes primarios y secundarios, tales como, pero sin limitarse a, oxidación mediada por TEMPO, acilación, eterificación, epoxilación, sulfonación, fosforilación y halogenación, por ejemplo, cloración, bromación o yodación. Tales derivados pueden incluir, por lo tanto, derivados de éteres alquílicos C₁₋₄ (tales como la metilcelulosa y la etilcelulosa), y derivados de ésteres acílicos C₁₋₄ (como el acetato de celulosa, el propionato de celulosa y el butirato de celulosa). Por lo general, tales derivados sólo están presentes en los átomos de carbono 2°, 3° y 6° de las unidades de D-glucosa. También se prefiere que, cuando la celulosa se proporcione en forma de derivado, se trate de una celulosa modificada en la superficie. Con esto se quiere decir que la celulosa ha sido modificada principalmente sólo en las superficies expuestas de la estructura de la red en lugar de en cada posición modificable en cada unidad de D-glucosa dentro de la red de celulosa. Al limitar las modificaciones únicamente a las regiones superficiales, la estructura a gran escala de la celulosa presente antes de la modificación química puede conservarse durante y después de la modificación química. Para evitar dudas, las celulosas modificadas en superficie y a granel pueden distinguirse por su grado de cristalinidad, es decir, el grado de cristalinidad de la celulosa modificada en superficie permanecerá esencialmente inalterado tras la modificación química, mientras que el de la celulosa modificada a granel se reducirá significativamente, en comparación con la celulosa no modificada.

La celulosa es un polímero natural hecho de unidades de D-glucosa, que se condensan a través de enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ -glicosídicos. Este motivo de enlace contrasta con el de los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ -glicosídicos presentes en el almidón, el glucógeno y otros carbohidratos. La celulosa es un polímero de cadena recta: a diferencia del almidón, no se produce ningún enrollamiento ni ramificación, y el polímero adopta una conformación alargada y bastante rígida en forma de varilla, ayudada por la conformación ecuatorial de los residuos de glucosa. Los múltiples grupos hidroxilo de la glucosa de una cadena forman enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígeno de la misma cadena o de una cadena vecina, manteniendo las cadenas firmemente unidas una al lado de la otra y formando microfibrillas con gran resistencia a la tracción. Esto confiere resistencia a la tracción en las paredes celulares, donde las microfibrillas de celulosa están engranadas en una matriz de polisacáridos. La MCC, que se produce por hidrólisis ácida mineral de la celulosa hasta alcanzar un grado de polimerización de nivelación (DP 100-350), es especialmente útil como auxiliar de formación de comprimidos farmacéuticos.

Independientemente de su origen, la celulosa nativa (o celulosa I) es una mezcla de dos alomorfos: celulosa Ia y celulosa Ib. El alomorfo triclinico Ia predomina en las celulosas algales-bacterianas, mientras que los tipos de celulosa de algodón-ramio son ricos en el alomorfo Ib. Las propiedades distintivas de la celulosa altamente cristalina en XRD son los picos muy bien resueltos y estrechos, especialmente en valores 2θ de 14 y 16°, que no son comunes para la celulosa nativa obtenida de plantas superiores (Mihiranyan, A. (2011), J. Appl. Polym. Sci., 119:2449-2460). La discusión detallada sobre las propiedades distintivas de los alomorfos de la celulosa puede encontrarse, por ejemplo, en Carlsson et al. 2015. Biomacromolecules, 16(5): 1643-1649. Por otra parte, la celulosa de algas altamente cristalina hidrolizada con ácido mineral presenta un grado de cristalinidad (DP) muy superior al DP de nivelación de la MCC. Para comparar, Mihiranyan et al. J Mater Sci (2012) 47:4463-4472 informa de una DP del orden de -1600 medida a través de la viscosidad de la celulosa disuelta en reactivo Cuen.

Según Nicolai and Preston (Proc R Soc London Ser B 1952, 140, 244) se pueden clasificar tres grupos de especies de algas según los constituyentes de su pared celular. Para el objeto de la presente invención son particularmente útiles las algas del grupo 1, que incluye las algas verdes en las que la celulosa nativa es el componente principal de las paredes celulares y que suelen ser altamente cristalinas. A estas algas pertenecen las de los órdenes Cladophorales (*Cladophora*, *Chaetomorpha*, *Rhizoclonium* y *Microdyction*) y algunos miembros de Siphonocladales (*Valonia*, *Dictyosphaeria*, *Siphonocladus* y *Boergesenia*).

La celulosa derivada de algas verdes marinas, por ejemplo, de *Valonia* o *Cladophora*, se caracteriza por un grado de cristalinidad excepcionalmente alto. El grado de cristalinidad puede rondar el 95 %, según se obtiene de la XRD. Las propiedades distintivas de la celulosa altamente cristalina en XRD son los picos muy bien resueltos y estrechos, especialmente en valores 2θ de 14 y 16°, que no son comunes para la celulosa nativa obtenida de plantas superiores (Mihiranyan, A. (2011), J. Appl. Polym. Sci., 119:2449-2460).

Un procedimiento de obtención de la celulosa a partir de las algas fuente se asemeja por lo general al de producción de grados farmacéuticos de MCC (por ejemplo, tipo Avicel™) y, aparte del blanqueo y la extracción de base para liberar α -celulosa, también implica la hidrólisis ácida mineral de las algas como se describe, por ejemplo, en Mihiranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442. Los procedimientos también se describen en Ek, R., et al., Journal of Molecular Recognition, Vol. 11, 263-265 (1998). Un experto en la técnica apreciará que los grados farmacéuticos de celulosa nativa pueden incluir además celulosa en polvo (por ejemplo, del tipo Arbocel™), que no se produce por hidrólisis ácida de α -celulosa, sino más bien por su trituración. Sin embargo, la MCC como auxiliar de formación de comprimidos es preferible a la celulosa en polvo.

Las formulaciones que contienen celulosa microcristalina (MCC) y "celulosa cristalina porosa" (PCC) se divulgan en Tozuka Y., et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 1567-1572 (2000), y Nakai Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 26(10) 2983-2989 (1978). Aunque normalmente no se describe cómo se produjeron exactamente los materiales MCC/PCC, los materiales celulósicos utilizados en esos estudios se derivan de fuentes no algales, según los perfiles de XRD presentados. La celulosa de algas es especialmente útil porque conserva su gran superficie incluso cuando se expone a varios ciclos de niveles fluctuantes de humedad en toda la gama comprendida entre 0 y 100 % de humedad relativa (RH). Se cree que el grado inusualmente alto de cristalinidad de la celulosa de algas proporciona una rigidez inusual a las microfibrillas de celulosa, que pueden resistir las fuerzas capilares que surgen durante el secado cuando se elimina el agua. La celulosa de algas altamente cristalina forma comprimidos más resistentes que la MCC (Gustaffson et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 2003; 29(10): 1095-1107; Stromme et al. Mat. Lett. 2002; 57: 569-572).

Las algas verdes marinas, tales como *Boergesenia*, *Cladophora* y *Valonia*, contienen microfibrillas anchas con un alto grado de cristalinidad, mientras que la celulosa de la madera tiene un nivel relativamente alto de contenido de celulosa amorfa. Las microfibrillas de celulosa de origen algal tienen una anchura de 10-30 nm, frente a las microfibrillas de celulosa derivadas de la madera, que tienen una anchura de 5 nm. PCC descrita por Matsumoto et al. Chem. Pharm. Bull. 46(2) 314-318 (1998) se colapsa en una estructura no porosa cuando se expone a niveles fluctuantes de humedad.

Por tanto, en las composiciones de la invención, la celulosa o el derivado de la misma se obtiene a partir de algas. Preferentemente, el alga es un alga del "Grupo 1" según la definición de Nicolai and Preston (Proc R Soc London Ser B 1952, 140, 244). Es decir, las algas preferidas incluyen algas verdes en las que la celulosa nativa es el componente principal de las paredes celulares y que suele ser altamente cristalina. A estas algas pertenecen las de los órdenes Cladophorales (*Cladophora*, *Chaetomorpha*, *Rhizoclonium* y *Microdyction*) y algunos miembros de Siphonocladales (*Valonia*, *Dictyosphaeria*, *Siphonocladus* y *Boergesenia*).

En una realización preferida, la celulosa o derivado de la misma se obtiene de algas del orden Cladophorales y Siphonocladales. Por ejemplo, la celulosa o derivados de la misma pueden obtenerse de algas del género *Cladophora*, *Chaetomorpha*, *Rhizoclonium* o *Microdyction*. En una realización particularmente preferida, la celulosa se obtiene a partir de algas del género *Cladophora*.

Como se ha descrito anteriormente, la celulosa derivada de algas verdes marinas, por ejemplo, de *Valonia* o *Cladophora*, tiene un grado de cristalinidad excepcionalmente alto. El grado de cristalinidad puede rondar el 95 %, según se obtiene de la XRD. El grado de cristalinidad de la celulosa (CrI) a partir de la XRD se calcula según la fórmula bien conocida:

$$CrI = \frac{I_{22} - I_{18}}{I_{22}} \times 100 \quad (2)$$

donde I_{22} es la intensidad global (es decir, la altura) del pico a 2θ aproximadamente 22° e I_{18} es la intensidad del fondo amorfo a 2θ aproximadamente 18° .

La celulosa derivada de algas verdes marinas, por ejemplo, de *Valonia* o *Cladophora*, puede procesarse (por ejemplo, mediante blanqueo, extracción de α -celulosa, hidrólisis ácida y/o secado por pulverización) para que tenga una superficie relativamente alta, por lo general del orden de $100 \text{ m}^2/\text{g}$. Esto puede contrastarse con la celulosa microcristalina, que tiene una superficie de aproximadamente $1 \text{ m}^2/\text{g}$. En general, se ha descubierto que las celulosas que tienen una superficie significativamente menor (por ejemplo, por debajo de aproximadamente $80 \text{ m}^2/\text{g}$) son mucho menos capaces de mantener cualquier sustancia adsorbida en estado amorfo.

La celulosa derivada de la madera que se utiliza convencionalmente en excipientes farmacéuticos generalmente contiene un grado de cristalinidad mucho más bajo (por ejemplo, 80 % de cristalinidad para PCC y MCC, medido por XRD; véase Mihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442). Por tanto, las celulosas y derivados de celulosa preferidos que pueden mencionarse incluyen aquellos que son sustancialmente cristalinos. Por ejemplo, las celulosas y los derivados de celulosa que pueden mencionarse incluyen los que son cristalinos al menos en aproximadamente 80 %, tal como al menos en aproximadamente 90 %. En realizaciones particularmente preferidas, la celulosa o el derivado de celulosa es cristalino al menos en aproximadamente 95 %, medido por XRD.

El uso de celulosa derivada de algas en las composiciones de la invención también es ventajoso porque las composiciones muestran mejores características de almacenamiento a largo plazo, especialmente en condiciones de humedad fluctuante. La celulosa derivada de algas soporta mejor los altos niveles de humedad y la deshidratación posterior en comparación con muchas celulosas derivadas de la madera. Se sabe que la exposición a la humedad hace que determinadas celulosas derivadas de la madera sufran una aglomeración irreversible al deshidratarse, lo que provoca una disminución de la superficie total mucho mayor que la observada en las celulosas derivadas de algas. Cuando las sustancias activas amorfas están presentes dentro de la microestructura de la

celulosa, tales cambios pueden conducir además a la (re) cristalización del ingrediente activo, lo que es perjudicial para el perfil de disolución de la composición global.

Además, las celulosas derivadas de algas también tienden a absorber niveles mucho más bajos de humedad en comparación con otras celulosas (por ejemplo, derivadas de la madera). Esto puede ser potencialmente beneficioso para retener el fármaco en un estado amorfo, ya que el agua aumenta la movilidad molecular global y puede actuar como plastificante.

La capacidad de las celulosas derivadas de algas (o derivados de las mismas) para formar mezclas amorfas estables con un ingrediente activo farmacéutico es una ventaja importante para estos materiales. Los datos de los ejemplos muestran que los materiales de prueba son físicamente estables hasta 6 meses a temperatura ambiente y 40 % de humedad relativa, según se desprende del análisis de difracción de rayos X.

Las composiciones de la invención tienen una buena estabilidad física y química. La estabilidad física se refiere a la estabilidad frente a transformaciones no deseadas en estado sólido del fármaco, del excipiente o de ambos. Algunos ejemplos de transformaciones en estado sólido son el colapso de la estructura porosa de la celulosa, las transformaciones amorfo-cristalinas y la formación de polimorfos. Una composición amorfa estable es aquella en la que el fármaco de la composición permanece presente en un estado predominantemente amorfo, por ejemplo, ≥ 90 % amorfo tras un almacenamiento a largo plazo (por ejemplo, almacenamiento durante al menos 2 meses en condiciones ambientales). Los cambios en la amorfidad pueden cuantificarse utilizando los datos de entalpía de fusión obtenidos en calorimetría diferencial de barrido (DSC). Alternativamente, esto puede verificarse cualitativamente por la ausencia de un pico agudo en la XRD que, de otro modo, sería indicativo de un fármaco cristalino y/o su polimorfo.

La lista de fármacos esenciales de la WHO incluye las siguientes categorías de fármacos BCS de tipo 2 y 4: antihelmíntico, anticonvulsivante, antiepiléptico, antibacteriano, antiulceroso, antihiperlipidémico, antiolelitógeno, antimaníaco, antimigrañoso, antiamebiano, antivirico, diurético, antihipertensivo, antipsicótico, analgésico, antipirético, antiinflamatorio, antihistamínico, gastroprocinético, antidiabético, antiasmático, antianginoso, inmunosupresor, antiobesidad, antiosteoporótico, antihiperlipidémico, antiandrógeno, anticonceptivo, antidismenórico, antiparkinsoniano, anticoagulante, anticancerígeno, anticirrosis (biliar), ansiolítico, sedante, antifúngico. Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para su uso con estos fármacos.

Las composiciones de la invención también son particularmente adecuadas para su uso con fármacos que son sólidos en condiciones ambientales (por ejemplo, fármacos que tienen un punto de fusión de al menos 25 °C). Tales fármacos se beneficiarían de la mayor capacidad que tiene la celulosa de algas para retener el fármaco en un estado predominantemente amorfo.

La composición de la invención contiene un ingrediente activo farmacéutico que se considera de baja solubilidad según las directrices BCS de la FDA. El ingrediente activo farmacéutico es aquel cuya dosis máxima no es completamente soluble en 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1 a 7,5.

En una realización preferida, la composición de la invención contiene un ingrediente activo farmacéutico que tiene un número de dosis (D_0) superior a 1 en todos los valores de pH.

Los ingredientes activos que pueden emplearse en las composiciones de la invención son ingredientes activos farmacéuticos BCS de tipo 2 o 4 que son moléculas que contienen al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada y que son sólidas en condiciones ambientales. Estos incluyen, entre otros, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) descritos normalmente en la literatura farmacológica. Los NSAID son particularmente adecuados para las composiciones de la presente invención debido a la biodisponibilidad potenciada, las características de liberación rápida y la dosis administrada reducida que se puede lograr cuando se utiliza en estas composiciones. Aparte de sus varios efectos farmacológicos, los NSAID son útiles en el tratamiento de la dismenorrea y la migraña, y en ambos casos la administración rápida del fármaco ayuda a aliviar rápidamente los síntomas. Los NSAID también son frecuentemente adecuados para las composiciones de la presente invención dada la presencia de uno o más anillos aromáticos o estructuras cíclicas policondensadas (total o parcialmente saturadas) y uno o más donantes/aceptores de enlaces de hidrógeno en las estructuras de las moléculas del fármaco.

Para ilustrar el concepto inventivo, en los ejemplos se describen composiciones de la invención en las que el ingrediente activo farmacéutico es un NSAID. Sin embargo, la invención no se limita a tales compuestos farmacológicos. Para evitar dudas, las composiciones de la invención contienen cualquier ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4 que sea una molécula que contenga al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada y que sea sólida en condiciones ambientales.

Otros ingredientes activos particulares que pueden emplearse en composiciones de la invención incluyen esteroides y colatos. Los esteroides, en particular los corticosteroides, se utilizan principalmente para reducir la inflamación y suprimir el sistema inmunitario. Se utilizan para tratar afecciones tales como el asma, la rinitis alérgica y la fiebre del heno, la urticaria (urticaria), el eccema atópico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el dolor y la inflamación de articulaciones, músculos y tendones, el lupus, la enfermedad inflamatoria intestinal

(IBD) (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática y la esclerosis múltiple (MS). La progesterona, una hormona sexual esteroide natural, y sus análogos, tales como el estradiol (por ejemplo, el etil estradiol), la progestina o el estrógeno, se utilizan en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Los colatos (en particular, el ácido cólico, el ácido desoxicólico y el ácido ursodesoxicólico) pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos de la síntesis de ácidos biliares debidos a defectos monozimáticos y trastornos peroxisomales (tales como el síndrome de Zellweger). El ácido ursodesoxicólico se utiliza para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

En las realizaciones de la invención en las que el ingrediente activo farmacéutico puede ser un NSAID, los NSAID particularmente preferidos incluyen derivados del ácido propiónico (tales como alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno, dexibuprofeno, dexketoprofeno, fenbuprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, suprofeno, tarenflurbil, tepoxalina, ácido tiaprofénico, vedaprofeno y naproxinod), derivados del ácido acético (tales como aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, bendazaco, bromfenaco, bumadizona, bufexamac, diclofenaco, difenpiramida, etodolaco, felbinaco, fentiazaco, indometacina, indometacina farnesil, cetorolaco, lonazolaco, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, zomepirac y nabumetona), Oxicams (también denominados "derivados del ácido enólico"; tales como ampiroxica, droxicam, isoxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam y fenilbutazona (bute)), derivados del ácido antranílico (denominados "fenamatos"; como azapropazona, etofenamato, ácido flufenámico, flunixin, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, morniflumato, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como apricoxib, celecoxib, cimicoxib, deracoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, mavacoxib, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, y valdecoxib), pirazolonas y pirazolidinas (tales como aminofenazona, ampirona, azapropazona, clofezona, famprofazona, feprazona, kebutazona, metamizol, mofebutazona, morazona, nifenazona, oxifenbutazona, fenazona, fenilbutazona, propifenazona, sulfipirazona y suxibuzona), y sulfonanilidas (tales como la nimesulida).

Los NSAID particularmente preferidos incluyen derivados del ácido arilpropiónico (por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno y naproxeno), derivados del ácido antranílico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido mefenámico y ácido tolfenámico), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina y sulindaco) y derivados del ácido enólico (por ejemplo, piroxicam).

En las realizaciones de la invención en las que el ingrediente activo farmacéutico puede ser un esteroide o un colato, los ingredientes activos farmacéuticos particularmente preferidos incluyen un anticonceptivo tal como progesterona, estradiol (por ejemplo, etinil estradiol), progestina, estrógeno, ácido cólico, ácido desoxicólico o ácido ursodesoxicólico.

Los ingredientes activos farmacéuticos que son particularmente útiles en las composiciones de la invención incluyen compuestos que contienen al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada (total o parcialmente saturada), opcionalmente en los que la molécula también contiene al menos un donante de enlace de hidrógeno o un aceptor de enlace de hidrógeno. Los donantes de enlaces de hidrógeno incluyen al menos una unidad estructural XH en la que X = C, N, O o S (preferentemente en la que X = N u O). Entre los aceptores de enlaces de hidrógeno se encuentran los átomos de oxígeno y nitrógeno. Otros ingredientes activos farmacéuticos que son particularmente útiles en las composiciones de la invención incluyen compuestos que contienen al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada, y al menos un donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno. Sin querer atarse a la teoría, se cree que tales compuestos son capaces de participar en interacciones hidrofóbicas (interacciones π -XH en las que X = C, N, O, S; e interacciones π - π) con porciones ricas en hidroxilo de gran superficie de la celulosa.

Los resultados obtenidos de los estudios de modelización molecular sugieren que las características de liberación rápida observadas para las composiciones que contienen ibuprofeno o ácido flufenámico en los ejemplos se observarán de manera similar para las composiciones de la invención que contienen otras moléculas de fármaco que tienen al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada (total o parcialmente saturada), en particular cuando la molécula de fármaco también contiene al menos un donante de enlace de hidrógeno o un aceptor de enlace de hidrógeno.

A continuación se resumen los estudios de modelización molecular. Las energías de interacción entre las moléculas orgánicas aromáticas (AOM) y la celulosa se sondearon utilizando la teoría funcional de la densidad (DFT) con respecto a las interacciones intermoleculares débiles, tales como los enlaces H, el apilamiento π - π y los enlaces π -OH.

Se utilizaron tres AOM modelos, a saber, benceno, benzamida y ácido benzoico, para simulaciones *ab initio* con celulosa utilizando celobiosa como monómero estructural. No se tuvieron en cuenta los diferentes alomorfos de la celulosa ni los planos cristalinos de la celulosa. Todas las coordenadas moleculares previas a la relajación se obtuvieron de la base de datos de compuestos PubChem. Se utilizó el vdW-DF funcional de correlación de intercambio de Van der Waals de Dion et al (Dion M. et al. (2004), Phys. Rev. Lett. 92, 246401), según lo implementado por Roman-Perez and Soler (Soler JM et al (2002) J. Phys. Condens. Matter 14, 2745-2779; Roman-Perez et al (2009) Phys. Rev. Lett. 103, 096102).

El conjunto de bases fue DZP y el corte de energía se fijó en 300 Ry. Los sistemas moleculares se relajaron estructuralmente mediante el procedimiento iterativo de gradiente conjugado (CG).

Resultados

Tabla 2 - energías de interacción de los dímeros AOM

Configuración molecular		Energía de interacción (kcal/mol)
Benceno	Sandwich	-2,6 (0,1)
	En forma de T	-1,3 (0,1)
	Paralelo desplazado	-2,1 (0,1)
Benzamida	Sandwich	-3,2 (0,1)
	Sándwich invertido	-3,4 (0,1)
	Coaxial (enlace H)	-6,7 (0,1)
Ácido benzoico	Sandwich	-3,1 (0,1)
	Sándwich invertido	-3,2 (0,1)
	Coaxial (enlace H)	-12,6 (0,2)

5

Tabla 3 - energías de interacción de los complejos celulosa-AOM

Configuración molecular		Energía de interacción (kcal/mol)
Benceno	Núcleo	-3,6 (0,7)
	π -OH primario	-2,5 (0,7)
	π -OH secundario	-4,7 (0,7)
Benzamida	Núcleo	-4,8 (0,7)
	π -OH primario	-3,2 (0,7)
	π -OH secundario	-4,8 (0,7)
	Enlace H-OH primario	-10,2 (0,7)
	Enlace HOH secundario	-8,0 (0,7)
Ácido benzoico	Núcleo	-5,6 (0,7)
	π -OH primario	-4,4 (0,7)

(continuación)

Configuración molecular		Energía de interacción (kcal/mol)
-------------------------	--	-----------------------------------

	π -OH secundario	-8,4 (0,7)
	Enlace H-OH primario	-11,2 (0,7)
	Enlace HOH secundario	-10,0 (0,7)

Se encontró que las moléculas orgánicas aromáticas estudiadas son en general más propensas a interactuar con la celulosa que a formar un dímero. Aunque los enlaces H eran especialmente fuertes, la contribución de las interacciones π -OH seguía siendo significativa. Los resultados predicen que existe una gran afinidad entre la celulosa y la AOM y que esta afinidad se amplificará aún más en la gran superficie que puede proporcionar la celulosa, en la que las interacciones en una monocapa o cerca de una monocapa serán las más fuertes.

Los API BCS de tipo 2 y 4 particularmente preferidos que pueden mencionarse a este respecto incluyen compuestos que contienen al menos un anillo aromático (preferentemente al menos dos anillos aromáticos) y al menos un donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno. Por tanto, otra realización se refiere a composiciones de la invención que contienen al menos un ingrediente activo farmacéutico (por ejemplo, un NSAID) con tales características estructurales (es decir, al menos un anillo aromático (por ejemplo, al menos dos) y al menos un donante de enlace de hidrógeno o aceptor de enlace de hidrógeno). Entre los NSAID concretos que pueden mencionarse a este respecto figuran los derivados del ácido arilpropiónico (por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno), los derivados del ácido antranílico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido mefenámico), los derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, sulindaco) y los derivados del ácido enólico, por ejemplo, piroxicam. Entre los NSAID concretos con al menos dos anillos aromáticos que pueden mencionarse a este respecto figuran los derivados del ácido arilpropiónico (por ejemplo, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno); los derivados del ácido antranílico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido mefenámico), los derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, sulindaco) y los derivados del ácido enólico (por ejemplo, piroxicam).

Otras clases de compuestos que pueden ser particularmente adecuados para ser formulados con celulosa de algas incluyen aquellos que contienen un grupo libre de ácido carboxílico (por lo general junto con un (o preferentemente dos) anillo aromático), o una amida.

Las composiciones de la presente invención son particularmente adecuadas para la administración de ingredientes activos farmacéuticos poco solubles. Los NSAID de clase BCS de tipo 2 y 4, en particular, son apropiados debido a la baja solubilidad inherente (en medios fisiológicos) que es típica de tales compuestos. Los NSAID de clase BCS de tipo 2 y 4 también son especialmente adecuados porque suelen tener estructuras moleculares que contienen al menos un anillo aromático (preferentemente al menos dos) y un heterociclo. Otra característica común de los NSAID inhibidores de la COX-1 es un grupo libre de ácido carboxílico que proporciona capacidad de enlace de hidrógeno (actuando como donante y aceptor de enlaces de hidrógeno). Los inhibidores de la COX-2, que normalmente contienen dos o más anillos aromáticos, se diseñan específicamente para que no contengan ningún grupo libre de ácido carboxílico, con el fin de potenciar su especificidad. Un número de NSAID son fármacos BCS de tipo 2 o 4, por lo que su biodisponibilidad viene dictada generalmente por su solubilidad. En las formulaciones convencionales, se requiere una dosis relativamente alta del NSAID, especialmente de los inhibidores de la COX-1, para aliviar los síntomas del receptor con suficiente rapidez. Sin el uso de una dosis elevada en la formulación, la deficiente solubilidad ralentiza la velocidad a la que el ingrediente activo farmacéutico es capaz de liberarse de la formulación para ser absorbido por el paciente. El uso de dosis elevadas aumenta el riesgo de aparición de efectos secundarios adversos en el paciente. Se ha comprobado que las composiciones de la invención proporcionan una liberación superior y rápida de sustancias poco solubles en entornos fisiológicos. En consecuencia, dichas composiciones pueden ser capaces de superar los problemas asociados con la deficiente solubilidad con el resultado de que las composiciones son útiles para la entrega rápida de cantidades farmacéuticamente eficaces de ingredientes activos sin requerir grandes dosificaciones.

Cabe señalar que las ventajas que se han identificado para los compuestos de la presente invención no se limitan a las composiciones que contienen NSAID. Las ventajas pueden obtenerse para cualquier fármaco que tenga una solubilidad relativamente baja, es decir, los fármacos BCS de tipo 2 y 4, y que por lo general se administran por vía oral a los pacientes y tienen características estructurales deseables que permiten las interacciones π - π y π -OH. Para evitar dudas, las composiciones de la invención pueden administrarse por otras vías, en particular por vía transmucosa (tal como por vía sublingual o bucal), o por vía rectal o vaginal.

Los ingredientes activos pueden emplearse además en forma de sal o en cualquier otra forma adecuada, tal como por ejemplo un complejo, solvato o profármaco del mismo, o, si procede, en cualquier forma estereoisomérica, incluida cualquier forma enantiomérica, diastereomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de las anteriores.

Las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo por

reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un ingrediente activo con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguida de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas estándar (por ejemplo *in vacuo*, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de ingrediente activo en forma de sal con otro contraión, por ejemplo utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Entre los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables se incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico y arilsulfónico; y de metales tales como el sodio, el magnesio o, preferentemente, el potasio y el calcio.

En las composiciones de la invención, al menos aproximadamente 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico está presente en forma amorfa. Preferentemente, el ingrediente activo farmacéutico es al menos aproximadamente 95 % amorfo, al menos aproximadamente 98 % amorfo o preferentemente al menos aproximadamente 99 % amorfo. El grado de amorficidad del ingrediente activo farmacéutico puede determinarse, por ejemplo, mediante DSC. Además, el perfil de XRD para un producto que está en una forma predominantemente amorfa sería uno en el que los picos agudos asociados con el producto cristalino (es decir, el fármaco o sus polimorfos en las composiciones de la invención) están sustancialmente ausentes. Por ejemplo, para una composición en la que el ingrediente activo farmacéutico está presente en una forma predominantemente amorfa, el grado de cristalinidad del ingrediente activo farmacéutico puede ser inferior a aproximadamente el 10 %, cuando se determina mediante DSC. Las composiciones en las que al menos aproximadamente 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico está presente en forma amorfa pueden identificarse cualitativamente a través de sus perfiles de XRD en virtud de la ausencia de picos de difracción agudos característicos típicos de las sustancias cristalinas.

El cambio de un estado cristalino a un estado amorfo puede controlarse mediante una variedad de técnicas. Por ejemplo, las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) realizadas en materiales cristalinos mostrarán una endoterma de fusión, mientras que los materiales amorfos generalmente no mostrarán ninguna endoterma de este tipo. El análisis de difracción de rayos X (XRD) también mostrará picos agudos característicos de alta intensidad para los materiales cristalinos, mientras que los materiales amorfos por lo general producirán un patrón de difracción que carece de tales picos agudos de alta intensidad.

La espectroscopia de absorción infrarroja (por ejemplo, FT-IR) también puede mostrar cambios en las frecuencias de absorción que indican reordenamiento molecular e interacciones entre el API y el excipiente. Cuando el fármaco es una sustancia que contiene un grupo aromático y un grupo carbonilo (tales grupos por lo general están presentes en los NSAID), los cambios en las frecuencias de las vibraciones aromáticas (entre 1000 y 800 cm^{-1} aproximadamente) y las vibraciones C=O (entre 1500 y 1800 cm^{-1} aproximadamente) serán indicativos de un reordenamiento molecular significativo. Un experto en la técnica comprenderá que los desplazamientos de otros picos característicos para grupos donantes/aceptores de enlaces H también pueden ser indicativos de reordenación molecular.

Antes de su introducción en la composición, el ingrediente activo farmacéutico puede proporcionarse en cualquier forma, incluida una forma que sea cristalina o sustancialmente cristalina.

En una realización adicional, la relación en peso entre el ingrediente activo farmacéutico y la celulosa derivada de algas en la composición de la invención es como máximo de 1:3. Por ejemplo, la relación en peso puede ser como máximo de 1:5. En realizaciones preferidas, la relación en peso entre el ingrediente activo farmacéutico y la celulosa derivada de algas en la composición no es superior a 1:9. El uso de una cantidad controlada del ingrediente activo farmacéutico en la composición de la invención es importante ya que, sin querer estar limitado por la teoría, se cree que las interacciones que se producen entre el ingrediente activo farmacéutico y el componente de celulosa a nivel de monocapa son las más fuertes, por lo que las proporciones relativas deben elegirse para maximizar este efecto.

Las composiciones particularmente preferidas de la invención incluyen aquellas en las que la relación en peso del ingrediente activo farmacéutico con respecto a la celulosa derivada de algas en la composición no es superior a 1:3 (por ejemplo, no más de 1:9), y la superficie de la celulosa derivada de algas o derivado de la misma es de al menos 60 m^2/g (por ejemplo, al menos aproximadamente 100 m^2/g), medida mediante la técnica de adsorción de gas N_2 según el procedimiento Brunauer Emmett Teller (BET).

Otras composiciones preferidas de la invención incluyen aquellas en las que la relación en peso entre el ingrediente activo farmacéutico y la celulosa derivada de algas en la composición no es superior a 1:3 (por ejemplo, no más de 1:9), y el ingrediente activo farmacéutico es al menos aproximadamente un 90 % amorfo.

Composiciones aún más preferidas de la invención incluyen aquellas en las que la relación en peso entre el ingrediente activo farmacéutico y la celulosa derivada de algas en la composición no es superior a 1:5 (por ejemplo, no más de 1:9), y el ingrediente activo farmacéutico es al menos aproximadamente 95 % amorfo.

Composiciones aún más preferidas de la invención incluyen aquellas en las que la celulosa o derivado de la misma es al menos aproximadamente 90 % cristalina y el ingrediente activo farmacéutico es al menos aproximadamente 90 % amorfo.

- 5 Las composiciones de la invención pueden prepararse mediante una variedad de técnicas rutinarias, y utilizando equipos estándar, conocidas por el experto, incluyendo la mezcla del ingrediente activo farmacéutico y la celulosa obtenida de algas, o el derivado de la misma.

10 Por lo general, el ingrediente activo farmacéutico se proporcionará inicialmente en forma cristalina. La amorfización del ingrediente activo farmacéutico puede conseguirse mediante cualquier técnica capaz de reducir el nivel de cristalinidad del ingrediente activo farmacéutico en la composición sin degradar sustancialmente el componente celulósico ni alterar negativamente su estructura física. Entre las técnicas adecuadas se incluyen la mezcla intensiva asistida por calor (por ejemplo, extrusión de masa fundida), el termosellado estático, la mezcla intensiva, la mezcla a presión reducida, el calentamiento moderado, la molienda y el calentamiento combinados y el secado por pulverización conjunta con un disolvente.

15 La mezcla intensiva asistida por calor, por ejemplo la extrusión de masa fundida, es particularmente útil. Durante la mezcla asistida por calor, los componentes se calientan mientras se mezclan, mientras que la temperatura de calentamiento puede ser igual o inferior al punto de fusión del ingrediente activo. Resulta especialmente útil una extrusora equipada con compartimentos calefactados, por ejemplo, similares a los utilizados para la extrusión de masa fundida. Para las composiciones de la invención, el procedimiento implica el procesamiento de una mezcla que contiene el ingrediente activo farmacéutico (opcionalmente inicialmente en una forma sustancialmente cristalina) y la celulosa derivada de algas. Un procedimiento clásico de extrusión de masa fundida es un procedimiento durante el cual al menos un componente de la mezcla se funde (o al menos se calienta hasta cerca de su punto de fusión o por encima de su temperatura de transición vítrea) y la mezcla se forma en productos de diferentes formas y tamaños forzando los componentes y sustancias activas a través de un orificio o matriz bajo temperatura, presión, velocidad de alimentación y velocidad de tornillo controladas. Entre las técnicas adecuadas de extrusión de masa fundida que conocerá el experto se incluyen las descritas en Shah S., et al., Int. J. Pharm., 25 453 (2013) 233. Las técnicas convencionales de extrusión por fusión se utilizan por lo general con polímeros termoplásticos, es decir, polímeros que se funden antes de degradarse. En cambio, la celulosa nativa, tal como la MCC o la celulosa de algas, es un polímero no termoplástico, que se degrada por pirólisis antes de fundirse. No obstante, las extrusoras de masa fundida y otras mezcladoras intensivas asistidas por calor son particularmente útiles en el contexto de la presente invención. Por tanto, estas técnicas también pueden utilizarse con los sistemas 30 no termoplásticos a base de celulosa de la presente invención, por ejemplo, utilizando extrusoras de uno o dos husillos, preferentemente con una unidad de calentamiento, siempre que la temperatura dentro de la mezcla no supere aquella a la que la celulosa se degrada por pirólisis. Por tanto, la temperatura en el interior de la mezcla no debe superar aproximadamente 350 °C, y preferentemente no debe superar aproximadamente 300 °C.

35 También puede ser posible formar composiciones de la invención sin extrusión calentando estáticamente mezclas de ingrediente activo premezclado y celulosa derivada de algas. A continuación, la mezcla se calienta a una temperatura superior a su temperatura de transición vítrea durante un período de tiempo suficiente, pero inferior a la temperatura de degradación de la celulosa, de modo que el ingrediente activo farmacéutico esté sustancialmente presente en forma amorfa. En la práctica, las mezclas se calientan entre 50 y 300 °C.

40 Las composiciones de la invención también pueden prepararse mediante sellado térmico estático. En este procedimiento, las mezclas de fármaco y celulosa se colocan en un recipiente sellado. A continuación, la mezcla se calienta a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del ingrediente activo farmacéutico durante un período de tiempo suficiente (el período exacto se determinará empíricamente en función de las cantidades de los ingredientes utilizados, por ejemplo, entre 5 minutos y 72 horas), de modo que el ingrediente 45 activo farmacéutico esté sustancialmente presente en una forma amorfa.

Por tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende celulosa obtenida a partir de algas, o un derivado de dicha celulosa, y un ingrediente activo farmacéutico que es un sólido en condiciones ambientales y es un ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4 que es una molécula que contiene al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada, en la que la composición se obtiene 50 mediante un procedimiento que implica calentar una mezcla del ingrediente activo farmacéutico y celulosa o derivado de celulosa a una temperatura cercana o superior a la temperatura de transición vítrea del ingrediente activo farmacéutico para producir una composición en la que al menos aproximadamente 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico se encuentra en forma amorfa, y en la que dicho derivado de celulosa obtenido de algas es celulosa que ha sido modificada químicamente mediante una reacción de superficie limitada en la que intervienen alcoholes primarios y secundarios. Por "próxima a la temperatura de transición vítrea" se entiende en este contexto que la temperatura de calentamiento puede ser inferior a la temperatura de transición vítrea en no más de 5 °C. En la práctica, se quiere decir que la mezcla se calienta a una temperatura superior a 55 aproximadamente 50 °C. La temperatura no debe superar aquella a la que se produciría la degradación del componente celulósico. Por tanto, por lo general en los procedimientos en los que el componente celulósico se calienta en presencia del ingrediente activo farmacéutico, la temperatura utilizada no debe superar los 300 °C 60 aproximadamente.

La extrusión asistida por calor, incluida la extrusión por fusión, es una técnica particularmente preferida para su uso en el contexto de la presente invención. Por tanto, en una realización, la invención se refiere a una composición que se forma mediante un procedimiento que implica la extrusión asistida por calor de una mezcla de celulosa o derivado de celulosa y el ingrediente activo farmacéutico.

- 5 Es probable que el período de tiempo de mezcla varíe en función del equipo utilizado, y el experto no tendrá dificultad en determinar empíricamente, mediante experimentación rutinaria, un tiempo de mezcla adecuado para una combinación dada de ingredientes de forma empírica.

- Las celulosas derivadas de algas y los derivados de celulosa que tienen una superficie elevada (por ejemplo, más de 60 m²/g como mínimo, medido mediante la técnica de adsorción de gas N₂ según el procedimiento Brunauer Emmett Teller (BET)) son particularmente preferidas, ya que estas sustancias proporcionan un área elevada de interacción con el ingrediente activo farmacéutico. Las fuertes interacciones entre el ingrediente activo farmacéutico y el componente de celulosa contribuyen a mejorar las características de disolución de la composición global. La fuerza de las interacciones se rige, al menos en parte, por la afinidad entre el API y la celulosa y se amplifica aún más en una gran superficie. Las fuertes interacciones entre la celulosa y el ingrediente activo farmacéutico pueden observarse de muchas maneras, incluida la espectroscopia FTIR o, a veces, a través de los cambios de color asociados al propio ingrediente activo farmacéutico, así como mediante el análisis de los espectros de fluorescencia en estado sólido de la mezcla.

- Un procedimiento preferido para la formación de composiciones de la invención implica la mezcla de un ingrediente activo farmacéutico y una celulosa derivada de algas o un derivado de la misma, en el que dicho ingrediente activo farmacéutico es un sólido en condiciones ambientales y es un ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4.

El producto obtenido por el procedimiento mencionado anteriormente puede adaptarse además mediante:

- extrusión asistida por calor, por ejemplo, extrusión por fusión;
- termosellado estático;
- mezcla intensiva asistida por calor,
- 25 mezcla a presión reducida,
- calentamiento;
- molienda suave (es decir, una molienda que no afecte negativamente a la estructura de los poros ni a las propiedades físico-químicas del excipiente); y/o
- 30 secado por pulverización conjunta, o evaporación rotatoria a presión reducida, con un disolvente, preferentemente en el que el disolvente es una mezcla de agua y alcohol alquílico inferior;
- el uso de técnicas rutinarias en todos los casos.

- Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticos de uso común. Los excipientes adecuados incluyen sustancias inactivas que por lo general se utilizan como diluyentes o portadores de los principios activos de los medicamentos. Entre los excipientes adecuados también se incluyen los que se emplean en las técnicas farmacéuticas para dar volumen a las composiciones farmacéuticas que emplean ingredientes activos muy potentes, para permitir una dosificación cómoda y precisa. Alternativamente, también pueden emplearse excipientes en los procedimientos de fabricación de las composiciones de la invención para facilitar la manipulación del ingrediente activo en cuestión. Un experto en la técnica comprenderá que en la formulación farmacéutica pueden emplearse otros aditivos aparte del diluyente, tales como agentes enmascaradores del sabor, deslizantes, superdesintegrantes, agentes de recubrimiento, etc.

Las composiciones de la invención se administran preferentemente por vía oral al tracto gastrointestinal y pueden proporcionar una liberación rápida del ingrediente activo farmacéutico en el estómago y/o, preferentemente, en el sistema intestinal.

- A este respecto, las composiciones de la invención pueden incorporarse a diversos tipos de preparados farmacéuticos destinados a la administración oral utilizando técnicas estándar (véase, por ejemplo, Lachman et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3ª edición (1986) y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19ª edición (1995)).

- Las composiciones de la invención también pueden administrarse al paciente por otras vías, tales como por vía transmucosa (por ejemplo, sublingual o bucal), rectal o vaginal. Una vía de administración adecuada es aquella que permite una rápida absorción del ingrediente activo farmacéutico en el torrente sanguíneo tras su administración. Las vías de administración sublingual, bucal, rectal y vaginal son adecuadas a este respecto, ya que permiten que el ingrediente activo farmacéutico entre rápidamente en el torrente sanguíneo, lo que conduce a un rápido inicio de acción.

Los preparados farmacéuticos que comprenden composiciones de la invención contienen una cantidad farmacológicamente eficaz del ingrediente activo. Por "cantidad farmacológicamente eficaz", se refiere a una cantidad de ingrediente activo, que es capaz de conferir un efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, ya sea administrado solo o en combinación con otro ingrediente activo. Dicho efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto o lo siente).

Las composiciones más preferidas de la invención pueden adaptarse (por ejemplo, como se describe en la presente memoria) para proporcionar una dosis suficiente de fármaco a lo largo del intervalo de dosificación (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado.

Las cantidades de ingredientes activos que pueden emplearse en las composiciones de la invención pueden por tanto ser determinadas por el médico, o el experto, en relación con lo que será más adecuado para un paciente individual. Es probable que esto varíe con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente concreto que se va a tratar.

Las dosificaciones adecuadas de ingrediente activo en una unidad de administración oral (por ejemplo, un comprimido) pueden ser inferiores a 1 g, preferentemente inferiores a 100 mg y superiores a 2 mg. Dosis similares también pueden ser apropiadas para la administración por otras vías, en particular por vía sublingual, bucal, rectal y vaginal.

Aunque los NSAID se utilizan por lo general como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, también pueden ser útiles para el tratamiento de la dismenorrea primaria y la migraña.

La dismenorrea es el dolor asociado a la menstruación en las mujeres. Afecta aproximadamente al 25 % de las mujeres y en las más jóvenes (67-90 %) se produce sin problema subyacente. (Livshitz and Seidman (2010) Pharmaceuticals, 3, 2082-2089). Se ha descubierto que la producción excesiva de PG uterinos es el factor clave de los calambres dolorosos que son el síntoma principal de la dismenorrea. Los NSAID disminuyen el dolor menstrual al disminuir la presión intrauterina y reducir los niveles de PGF2a en el fluido menstrual. (Dawood, M.Y. (1988) Am. J. Med., 20, 23-29). Alivian el dolor en el 80-85 % de las pacientes y reducen la menorragia (sangrado), que también se ha correlacionado con una síntesis excesiva de PG (Ylikorkala, O. (1994) Pharmacol. Toxicol, 75, 86-88.), en un 30-40 %.

Además, los NSAID pueden ser útiles para planificar y programar tratamientos de fecundación *in vitro* (FIV) y para atenuar la progresión del parto durante el embarazo (Livshitz and Seidman (2010) Pharmaceuticals, 3, 2082-2089).

La potenciación de la biodisponibilidad de los NSAID puede implicar importantes efectos clínicos debido a dos razones: la reducción de los efectos secundarios y el rápido inicio de acción.

Efectos secundarios: Debido a su baja solubilidad/biodisponibilidad, los NSAID por lo general se administran en dosis elevadas para conseguir un efecto terapéutico. Esto último explica en parte los efectos secundarios asociados a los NSAID, tales como las úlceras gástricas. Por tanto, reducir la dosis cuando la biodisponibilidad es potenciada puede reducir los efectos tóxicos.

Inicio de acción: El alivio en pacientes con dismenorrea está asociado al rápido inicio de acción. Es la rapidez con la que se absorben los NSAID lo que determina la rapidez con la que se obtiene el alivio. Dado que el inicio del flujo menstrual es variable, resulta práctico iniciar la medicación al comienzo de la menstruación y continuarla durante 3 días si es necesario. Con los NSAID de absorción rápida, el tratamiento previo a la aparición de la dismenorrea es innecesario. Esto es de gran importancia, ya que la mayoría de las mujeres que sufren dismenorrea son jóvenes sexualmente activas.

Los fenamatos y los derivados del ácido arilpropiónico (profenos) son los medicamentos de elección para el tratamiento de la dismenorrea. Actúan por supresión de los PG del fluido menstrual y por un efecto analgésico directo. La reducción del flujo menstrual es el resultado de la inhibición directa de la biosíntesis y liberación de PG en el tejido endometrial, un fenómeno que se produce durante las primeras 48 horas de la menstruación. Los derivados del ácido arilpropiónico (tales como el ibuprofeno, el flurbiprofeno, el ketoprofeno y el naproxeno) y los fenamatos (tales como el ácido mefenámico y el ácido flufenámico) son particularmente útiles para el tratamiento de la dismenorrea. Como regla general, se prefieren los derivados del ácido arilpropiónico, ya que producen menos efectos secundarios, mientras que los fenamatos son conocidos por tener una acción más potente (Marjoribanks J, et al., 2009. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary Dysmenorrhea, Cochrane report, Wiley). Se cree que el mecanismo de acción más potente del fenamato es dual, es decir, inhibición de la síntesis de PG y antagonismo de las PG en determinados tejidos. Existe una estrecha correlación entre la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los fenamatos (Shinkuma, et al., 1984, Int. J. Pharm., 21, 187-200). La biodisponibilidad variable debida a la deficiente solubilidad fue la razón por la que se retiraron del mercado algunos fenamatos, por ejemplo el ácido flufenámico.

Otra alternativa eficaz para el tratamiento de la dismenorrea primaria es la administración de anticonceptivos, tales como la progesterona. Se postula que el dolor asociado a la dismenorrea es el resultado de la retirada de progesterona antes del inicio de la menstruación, que provoca un aumento de las PG. Por lo tanto, la administración de progesterona puede aliviar los síntomas de la dismenorrea primaria.

- 5 Con una prevalencia del 8 % en varones y del 12-15 % en mujeres, la migraña es extremadamente frecuente (Diener, H.C.; Katsarava, Z.; Limmroth, V. Schmerz 2008, 22 (Suppl. 1), 51-58.). Se caracteriza por ataques recurrentes de cefalea pulsátil, unilateral, a menudo acompañada de náuseas y vómitos, foto y fonofobia. En aproximadamente el 20 % de los pacientes la cefalea va precedida de un aura consistente en síntomas neurológicos transitorios, con mayor frecuencia un escotoma centelleante. Aunque los "triptanos" -por ejemplo, sumatriptán (Imitrex), rizatriptán (Maxalt), eletriptán (Relpax)- se han promocionado en las últimas 2 décadas, los NSAID siguen siendo una opción de tratamiento para la cefalea migrañosa aguda.

15 Las composiciones de la invención que comprenden NSAID son por lo tanto útiles en el tratamiento de la migraña (por ejemplo, cefalea migrañosa aguda) y/o dismenorrea (por ejemplo, dismenorrea primaria). Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de la migraña (por ejemplo, cefalea migrañosa aguda) que comprende la administración de una composición de la invención a una persona que padece o es susceptible de padecer dicha afección. Según un aspecto aún más lejano de la invención allí se proporciona un procedimiento de tratamiento de dismenorrea (por ejemplo, dismenorrea primario) comprendiendo el procedimiento la administración de una composición de la invención a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha afección. Las referencias a procedimientos de tratamiento mediante terapia en esta memoria descriptiva deben interpretarse como referencias a composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en tales procedimientos.

25 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un ingrediente activo farmacéutico (por ejemplo, un NSAID) en la fabricación de una composición de la invención para tratar la migraña (por ejemplo, cefalea migrañosa aguda). Del mismo modo, se proporciona el uso de un ingrediente activo farmacéutico (por ejemplo, un NSAID o un anticonceptivo) en la fabricación de una composición de la invención para tratar la dismenorrea (por ejemplo, la dismenorrea primaria).

Para evitar dudas, por "tratamiento" se entiende el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico de la afección.

30 Cuando las composiciones de la invención comprenden NSAID, las cantidades farmacológicamente eficaces apropiadas de tales compuestos incluyen aquellos que son capaces de producir alivio (por ejemplo, inmediato) del dolor u otros síntomas cuando se administran peroralmente. La cantidad del ingrediente activo NSAID puede expresarse como la cantidad en una forma de dosificación unitaria. En dicho caso, la cantidad de ingrediente activo NSAID que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis por unidad de dosificación que esté en el intervalo de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, aproximadamente 200 mg o 400 mg).

Las dosificaciones arriba mencionadas son ejemplos del caso promedio; puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

40 Las composiciones de la invención poseen la ventaja de reducir los riesgos de producir efectos secundarios que se asocian por lo general con altas dosis de fármacos. Al administrar el ingrediente activo farmacéutico de tal manera que se puedan lograr velocidades de disolución más altas de lo normal, las composiciones pueden contener una cantidad total menor del ingrediente activo farmacéutico, sin dejar de proporcionar un beneficio terapéutico rápido para el paciente. El uso de una menor cantidad total del ingrediente activo farmacéutico ayuda a reducir la aparición de efectos secundarios no deseados que puedan producirse. Los NSAID, en particular, pueden beneficiarse de su uso en las composiciones de la invención. El uso frecuente de estos fármacos se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de problemas gastrointestinales (por ejemplo, hemorragias gastrointestinales y úlceras) y problemas renales).

50 Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden prepararse utilizando procedimientos de procesamiento farmacéutico establecidos y pueden emplear materiales aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de estatus regulatorio similar.

55 Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicas que, tener una acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que, y/o tener un perfil farmacocinético mejor que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sea para su uso en el tratamiento del dolor o de otro modo.

Siempre que la palabra "aproximadamente" se emplee en la presente memoria en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños y pesos, cristalinidades, superficie, tamaños de partículas o granos, etc.), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas (por

ejemplo, números o porcentajes) de partículas, constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición y cantidades absolutas, tales como dosis de ingredientes activos, números de partículas, etc.), desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.) se apreciará que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferentemente $\pm 2\%$ (por ejemplo $\pm 1\%$) de los números especificados en la presente memoria.

Las preferencias y opciones para un determinado aspecto, característica o parámetro de la invención deben considerarse, a menos que el contexto indique lo contrario, como divulgadas en combinación con todas y cada una de las preferencias y opciones para todos los demás aspectos, características y parámetros de la invención. Por ejemplo, las combinaciones de los principios activos farmacéuticos preferidos (por ejemplo, un ingrediente activo farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, indometacina, sulindaco, piroxicam, progesterona, estradiol, progestina, estrógeno, ácido cólico, ácido desoxicólico y ácido ursodesoxicólico) y la celulosa derivada de algas preferida (por ejemplo, celulosa obtenida de algas del género *Cladophora*) deben considerarse divulgada.

La invención se demuestra mejor comparando la celulosa derivada de algas con mezclas de MCC. Para cada celulosa, se han preparado dos tipos de mezclas, a saber, mezclas normales, físicas, y mezclas estáticamente termoselladas. La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en los que:

La figura 1 muestra los perfiles DSC del ibuprofeno (IBU) y la celulosa. La figura 1(a) muestra los perfiles DSC de las muestras de IBU cristalino puro, MCC pura y celulosa *Cladophora*. El perfil DSC del IBU cristalino se caracteriza por una marcada endoterma de fusión a 78°C . Los perfiles DSC de la celulosa se caracterizan por una amplia endoterma de evaporación del agua. En una mezcla, los dos eventos endotérmicos se solapan debido a la temperatura de fusión relativamente baja del IBU. La figura 1(b) muestra el perfil DSC de las mezclas físicas y calentadas de IBU y MCC (10 % de IBU). Tanto en las mezclas físicas como en las calentadas de IBU con MCC, el evento endotérmico correspondiente a la fusión del IBU es claramente visible, aunque la temperatura de fusión se desplaza ligeramente hacia temperaturas más bajas, es decir, 73°C (calentada) frente a 76°C (física). La figura 1(c) muestra el perfil DSC de las mezclas físicas y calentadas de IBU y celulosa derivada de *Cladophora* (CLAD) (10 % de IBU). El evento endotérmico correspondiente a la fusión del IBU es claramente visible en la mezcla física, pero está completamente ausente en la mezcla calentada;

La figura 2 representa el perfil de XRD de IBU y celulosa. Las figuras 2(a) y 2(b) muestran los perfiles de XRD de las mezclas físicas y calentadas de IBU-MCC al 10 %, respectivamente. La línea de puntos representa el perfil de XRD cristalina. Los picos nítidos de IBU cristalino superpuestos sobre el fondo de MCC son claramente visibles tanto en las mezclas físicas como en las calentadas de IBU-MCC. Las figuras 2(c) y 2(d) muestran los perfiles de XRD de las mezclas físicas y calentadas de IBU-CLAD al 10 %, respectivamente. Los picos característicos del IBU cristalino, que por lo demás se observan en la mezcla física de MCC, se suprimen sustancialmente (mezcla física) o desaparecen por completo en la mezcla calentada de *Cladophora*;

La figura 3 muestra los perfiles de XRD de muestras de IBU-CLAD calentadas en distintas proporciones (es decir, 10, 20 y 30 % en peso de IBU con respecto a la mezcla IBU-CLAD) y almacenadas a una humedad relativa (RH) del 40 % durante 1 (Figura 3(a)), 2 (Figura 3(b)) y 6 meses (Figura 3(c)). En el gráfico se observa que en las muestras de IBU-CLAD calentadas por debajo del 20 % de IBU es esencialmente amorfo hasta un periodo de 6 meses;

La figura 4 muestra los perfiles FTIR del ibuprofeno puro, la celulosa pura (MCC o CLAD) y la celulosa IBU (MCC o CLAD) en las regiones correspondientes al estiramiento del enlace C=O (Figura 4(a)/(c)/(e)) y las vibraciones C-H en el anillo aromático (Figura 4(b)/(d)/(f)). La figura 4(a) muestra el perfil FTIR correspondiente al estiramiento del enlace C=O (aprox. 1720 cm^{-1}) para el ibuprofeno puro. La figura 4(b) muestra el perfil FTIR correspondiente a las vibraciones C-H en el anillo aromático (aprox. $900\text{ a }750\text{ cm}^{-1}$) para el ibuprofeno puro. La figura 4(c) muestra el perfil FTIR correspondiente al estiramiento del enlace C=O (aprox. 1720 cm^{-1}) para IBU-MCC en mezclas físicas y calentadas. No se observa ningún cambio en la posición del pico C=O. La figura 4(d) muestra el perfil FTIR correspondiente a las vibraciones C-H del anillo aromático (aprox. $900\text{ a }750\text{ cm}^{-1}$) para IBU-MCC físico y la mezcla calentada, que parecen similares. La figura 4(e) muestra el perfil FTIR correspondiente al estiramiento del enlace C=O (aprox. 1720 cm^{-1}) para IBU-CLAD en las mezclas física y calentada. Se observa un ligero desplazamiento hacia el lado derecho en la mezcla calentada, lo que sugiere un reordenamiento molecular significativo. La figura 4(f) muestra el perfil FTIR correspondiente a las vibraciones C-H del anillo aromático (aprox. $900\text{ a }750\text{ cm}^{-1}$) para la mezcla física y calentada de IBU-CLAD. El perfil FTIR de la mezcla calentada está significativamente distorsionado, lo que sugiere una interacción molecular entre la celulosa y el IBU en la que interviene el anillo aromático;

La figura 5 muestra el perfil de disolución *in vitro* del IBU en mezclas con celulosa (10 % de IBU en peso en relación con la mezcla). La figura 5(a) muestra la disolución de IBU a partir de mezclas físicas y calentadas de IBU-MCC. La línea de puntos representa la disolución de IBU cristalino puro como punto de referencia. Se observa que la disolución del IBU mejora ligeramente en la mezcla MCC calentada en comparación con la mezcla física y el IBU puro. La figura 5(b) muestra la disolución de IBU en mezclas físicas y calentadas de

CLAD. En la figura 5(b) se observa que la disolución del IBU mejora ligeramente en la mezcla física en comparación con el IBU puro. La mejora más espectacular en la disolución del IBU se observa en la mezcla IBU-CLAD calentada;

La figura 6 muestra la concentración plasmática de IBU tras la administración de una mezcla física de IBU-MCC, y de mezclas físicas y calentadas de IBU-CLAD. En cada caso, la mezcla de partida contenía (10 % de IBU en peso respecto a la mezcla). En el gráfico se observa que las mezclas CLAD presentan una biodisponibilidad mejorada en comparación con la mezcla IBU-MCC. La absorción más rápida se observó en la mezcla IBU-CLAD calentada;

La figura 7 muestra los perfiles DSC para mezclas de ácido flufenámico (FFA) con celulosa. El perfil DSC para el FFA puro (no mostrado) mostró una clara endoterma a 135 °C correspondiente a la temperatura de fusión del FFA cristalino. El perfil DSC de la MCC en mezcla con FFA (Figura 7(a)) mostraba varios picos distinguibles cerca de la región de fusión del FFA, por lo general por debajo de la temperatura de fusión específica. La ausencia del pico de fusión del FFA (a 135 °C) en los perfiles DSC de las muestras calentadas de FFA-CLAD (Figura 7(b)) es indicativa de una estructura amorfa del FFA en las muestras calentadas, ya que los materiales totalmente amorfos no presentan una endoterma de fusión;

La figura 8 muestra los perfiles XRD de FFA con celulosas (MCC - Figuras (a) y (b); Cladophora - Figuras. (c) y (d)). En las mezclas físicas (Figuras 8(b) y 8(d)), los picos agudos de FFA cristalino son visibles. En las muestras calentadas (Figuras 8(a) y 8(c)) los picos están significativamente suprimidos y en la muestra CLAD calentada los picos están ausentes; el desplazamiento de los picos de difracción agudos característicos de los FFA cristalinos en la mezcla comparados con los FFA puros sugieren reordenamiento molecular y formación de polimorfos, mientras que la ausencia de picos de difracción agudos sugiere FFA amorfos. Se conocen hasta 8 polimorfos diferentes de FFA, véase López-Mejía et al. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 9872-9875;

La figura 9 muestra los resultados FTIR de FFA con celulosas en las regiones correspondientes al estiramiento del enlace C=O (Figuras 9(a)/(c)) y vibraciones C-H en el anillo aromático (Figuras 9(b)/(d)). La figura 9(a) muestra el perfil FTIR correspondiente al estiramiento del enlace C=O (aprox. 1650 cm⁻¹) para FFA-MCC en mezclas físicas y calentadas. No se observa ningún cambio significativo en la posición del pico C=O. La figura 9(b) muestra el perfil FTIR correspondiente a las vibraciones C-H en el anillo aromático (aprox. 1000 a 600 cm⁻¹) para las mezclas físicas y calentadas de FFA-MCC, que parecen similares. La figura 9(c) muestra el perfil FTIR correspondiente al estiramiento del enlace C=O (aprox. 1650 cm⁻¹) para FFA-CLAD en mezclas físicas y calentadas. La región de 1000 a 600 cm⁻¹ y de 1800 a 1400 cm⁻¹ en los espectros FTIR son las más informativas, ya que las bandas características correspondientes a los grupos funcionales de los FFA están presentes de forma distintiva en estas dos regiones. El análisis detallado de los espectros FTIR se proporciona en S. Jabeen, T. J. Dines, S. A. Leharne and B. Z. Chowdhry, "Raman and IR spectroscopic studies of fenamates - Conformational differences in polymorphs of flufenamic acid, mefenamic acid and tolfenamic acid," Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., vol. 96, pp. 972-985, 2012. La región de 1000 a 600 cm⁻¹ está relacionada predominantemente con deformaciones C-H aromáticas fuera del plano y deformaciones del anillo bencénico. Además de las bandas correspondientes a las vibraciones C-H de los anillos aromáticos, las vibraciones en el grupo CF₃ aparecen también en esta región de 1000 a 600 cm⁻¹. Más concretamente, las bandas características a 889, 787 y 760 cm⁻¹ aparecen debido a deformaciones del anillo aromático, mientras que las bandas a 659 y 652 cm⁻¹ están asociadas a vibraciones del grupo CF₃. El intervalo espectral entre 1800 y 1400 cm⁻¹ incluye señales de carácter mixto. Las bandas a 1423, 1454 y 1493 cm⁻¹ se deben a la deformación C-H aromática en el plano, al estiramiento del anillo bencénico y al estiramiento C-N. Las bandas a 1519 y 1578 cm⁻¹ son de origen mixto y se deben al estiramiento C-N del anillo bencénico y a la deformación N-H en el plano. En particular, la banda a 1655 cm⁻¹ surge debido al estiramiento del grupo carbonilo C=O. Se estudiaron las bandas asociadas a estiramientos y deformaciones en la molécula de FFA para revelar posibles interacciones entre el fármaco y el excipiente. Los espectros FTIR de las mezclas físicas de Cladophora celulosa-FFA muestran una diferencia aparente de las características de las bandas en ambas regiones seleccionadas, es decir, las bandas características parecen desplazarse a números de onda más altos, se hacen más anchas y, en general, disminuyen en intensidad. Esto se observa especialmente en las bandas correspondientes a la vibración CF₃ en 659 y 652 cm⁻¹, las deformaciones aromáticas C-H fuera del plano en 889 cm⁻¹ y la deformación aromática C-H en el plano en 1422 cm⁻¹. Las bandas características de FFA en la mezcla física con MCC no mostraron ninguna desviación particular de las posiciones de banda relevantes.

Los espectros FTIR de las muestras calentadas revelaron desviaciones aún más notables de las posiciones de banda características de los FFA en los espectros de referencia. En las regiones espectrales seleccionadas, se observa un desplazamiento en las posiciones de las bandas en casi todas las bandas de FFA puro para cada mezcla de celulosa-FFA calentada. Las bandas características de los FFA se desplazaron en su posición de número de onda y se acompañaron además de una aparición más amplia y una menor intensidad en los espectros de los MCC-FFA calentados. La mezcla de Cladophora celulosa-FFA calentada expresó el desplazamiento más obvio a números de onda más altos para las bandas características de FFA en la región de 1800-1500 cm⁻¹. Por otra parte, la aparición de estos picos fue mucho más prominente para

la celulosa *Cladophora* que para la MCC. El cambio en la posición de la banda en 1655 cm^{-1} fue prominente en los espectros de las muestras calentadas de *Cladophora* celulosa-FFA donde la posición de la banda se desplazó a un número de onda más alto en la muestra calentada de *Cladophora* celulosa-FFA. Dado que la banda asociada al estiramiento del carbonilo en 1655 cm^{-1} es especialmente sensible a los cambios en el entorno electrostático de la molécula, un desplazamiento en la posición del número de onda en esta banda es particularmente indicativo de la interacción que implica al grupo carboxílico de los FFA y la celulosa. Cuando la fuerza del enlace carbonilo se debilita por una interacción intramolecular, se observa un desplazamiento hacia longitudes de onda más bajas. El desplazamiento observado en la posición de la banda a 1655 cm^{-1} en la mezcla calentada de MCC-FFA parecía inferior en comparación con el FFA en la formulación con celulosa *Cladophora*. Mientras que algunos picos de la MCC-FFA calentado se desplazaron en la posición de la banda, otros picos como 760 , 1519 y 1578 cm^{-1} eran difusos y de intensidad notablemente baja, lo que podría deberse a la interferencia del agua en estas muestras. En general, los resultados del análisis FTIR sugieren que existe una interacción potencial entre los FFA y las diferentes celulosas, en particular para los FFA en formulación con celulosa *Cladophora* en las muestras calentadas;

La figura 10 muestra los perfiles de disolución *in vitro* de FFA con celulosas en fluido intestinal simulado. La mezcla calentada de FFA y CLAD (Figura 10(b)) muestra un aumento inmediato y rápido de la concentración de FFA en el disolvente. Esta rapidez de aumento fue mucho mayor que en el caso de la mezcla física de FFA y CLAD. Para las mezclas calentadas y físicas de FFA y MCC (Figura 10(a)), los perfiles de liberación fueron muy similares;

La figura 11 muestra los resultados de DSC para mezclas de celulosa *Cladophora* con diversos fármacos: ketoprofeno (Figura (a)), flurbiprofeno (Figura (b)), naproxeno (Figura (c)), indometacina (Figura (d)), sulindaco (Figura (e)), piroxicam (Figura (f)), ácido flufenámico (Figura (g)). (e), piroxicam (Figura (f)), ácido flufenámico (Figura (g)); N.B., aquí el ácido flufenámico se mezcló utilizando un mezclador de turbina y se calentó a $138\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 3 horas, a diferencia del ejemplo 2), y ácido mefenámico (Figura (h)). En cada caso, el evento endotérmico visible correspondiente a la fusión del fármaco en la mezcla física está completamente ausente en la mezcla calentada;

La figura 12 muestra el perfil de disolución *in vitro* del NAP solo y en mezclas con celulosa (10 % de NAP en peso respecto a la mezcla);

La figura 13 muestra el perfil de disolución *in vitro* del PRO solo y en mezclas con celulosa (10 % de PRO en peso respecto a la mezcla);

La figura 14 muestra los resultados de DSC para mezclas normales y calentadas de celulosa *Cladophora* con β -estradiol en diversas proporciones. A concentraciones más bajas de fármaco (10 % en peso; Figura 14(a)), no se aprecia ningún evento endotérmico en la fusión del fármaco para las mezclas normal y calentada. A mayores concentraciones de fármaco (30 % en peso; Figura 14(b)), es visible un evento endotérmico correspondiente a la fusión del fármaco en la mezcla física, pero está completamente ausente en la mezcla calentada;

La figura 15 muestra el perfil XRD de una mezcla calentada de FFA y celulosa CLAD tras su almacenamiento durante 4 meses a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 75 % de humedad relativa; y

La figura 16 muestra los resultados del TGA para una mezcla calentada de celulosa FFA y CLAD antes y después de su almacenamiento durante 4 meses a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 75 % de humedad relativa.

Experimental

Un procedimiento típico para obtener celulosa derivada de *Cladophora* a partir de una fuente adecuada (por ejemplo, algas verdes *Cladophora*) se divulga en Mihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442. En dicho procedimiento, las algas se blanquean (por ejemplo, con NaClO_2 ajustado con ácido acético u otro tampón adecuado a pH 4-5) en condiciones apropiadas (por ejemplo, a aproximadamente $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante unas 3 horas). A continuación, la solución se enfría, se filtra, se lava hasta que la conductividad de la solución de lavado sea inferior o igual a $75\text{ }\mu\text{S/cm}$, y se seca. Por lo general, el secado se consigue mediante secado por pulverización a una temperatura de salida no inferior a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$. El producto resultante se lava hasta la neutralidad y se filtra. El producto filtrado puede lavarse de nuevo con una solución básica (por ejemplo, NaOH 0,5 M o solución al 17,5 % p/v) antes de secarse y molerse, por ejemplo, en un molino de tipo hummer, por ejemplo, Fitz Mill tipo D, UK. El material molido se trata mediante hidrólisis ácida (por ejemplo, agregándolo a una solución de HCl al 5 % y calentándolo hasta la ebullición). A continuación, la solución se enfría, se filtra, se lava hasta que la conductividad del agua de lavado no sea superior a $75\text{ }\mu\text{S/cm}$ y se seca, por ejemplo, mediante secado por pulverización a una temperatura de salida no inferior a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Un experto en la técnica comprenderá que pueden emplearse variaciones de este procedimiento de fabricación, por ejemplo, con respecto al procedimiento de blanqueo, podría emplearse H_2O_2 o una sal de percarbonato de metal alcalino para sustituir los blanqueadores que contienen átomos de halógeno (por ejemplo, cloritos e hipocloritos) debido a problemas medioambientales y de seguridad (evolución peligrosa de gas cloro). Además, el

ácido clorhídrico puede sustituirse por otro ácido mineral adecuado, tal como el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, en la fase de hidrólisis ácida.

Todos los ingredientes activos farmacéuticos se adquirieron en Sigma Aldrich con una pureza no inferior al 98-99 %.

5 Ejemplo 1 - Ibuprofeno (IBU)

Preparación del producto

La celulosa derivada de Cladophora (CLAD) se obtuvo a partir del alga verde Cladophora mediante el procedimiento divulgado en Mihranyan et al. Int. J. Pharm. 2004; 269 (2), 433-442.

10 Se prepararon mezclas físicas de fármaco (Ibuprofeno) y celulosa microcristalina (MCC) o celulosa derivada de cladophora (CLAD) mezclando la sustancia farmacéutica con la celulosa. A menos que se indique lo contrario, la relación en peso entre el fármaco y la celulosa fue de 1:9. La superficie de la celulosa derivada de cladophora resultó ser de 98,79 m²/g (medida mediante la técnica de adsorción de gas N₂ según el procedimiento Brunauer Emmett Teller (BET)). Por lo general, en un vial de vidrio se mezclaron 5 mg del fármaco con 45 g de la celulosa utilizando un mezclador Turbula (Suiza) durante 15 minutos.

15 Se prepararon mezclas calentadas de fármaco y celulosa (por ejemplo, MCC o CLAD) obteniendo un físico por el procedimiento anterior y colocándolo en un vial sellado. A continuación, la mezcla se calentó durante 3 horas a aproximadamente 10 °C por encima de la temperatura de fusión correspondiente del fármaco. Todas las muestras se utilizaron transcurridas 24 horas desde el momento de su preparación tras enfriarse a temperatura ambiente.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

20 Las mediciones DSC se realizaron con el instrumento Q 2000 TA (EE.UU.). Las muestras se enfriaron primero desde la temperatura ambiente hasta -40 °C y luego se calentaron hasta aproximadamente 10 °C por encima de la temperatura de fusión a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Por lo general, se utilizaron 10 mg de mezcla de fármaco y celulosa 1:9 por medición. Para las sustancias puras, se utilizaron 1 mg de fármaco y 10 mg de celulosa por medición. El recipiente que contenía la muestra se perforó para evitar la sobrepresión. Los resultados se muestran en la figura 1.

Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

30 Se utilizó el espectro FTIR para seguir las interacciones entre el fármaco modelo y la celulosa. El intervalo de medida se fijó entre 4000 y 400 cm⁻¹. Las regiones más informativas relevantes para este estudio incluían el área desde 1800 a 1600 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento de los enlaces C=O, y el área desde 1000 a 600 cm⁻¹, correspondiente a las vibraciones C-H en el anillo aromático. Las mediciones se realizaron con Bruker Tensor 27 FT-IR según la técnica de pellas utilizando bromuro de potasio (KBr). La cantidad de sustancia farmacéutica modelo en la mezcla 1:9 de fármaco y celulosa fue de aproximadamente 2 mg. La cantidad de KBr utilizada fue de unos 200 mg. Los resultados se muestran en la figura 4.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

35 Se utilizó un difractómetro de rayos X (D8 Twin-Twin, Bruker) con geometría Bragg-Brentano (radiación CuK α ; λ = 1,54 Å). Los resultados se muestran en la figura 2.

Estudio de estabilidad de almacenamiento

40 Muestras de IBU-CLAD calentadas fueron preparadas como se describe anteriormente conteniendo diversas proporciones de celulosa y fármaco: 10, 20 y 30 % en peso de IBU en relación con la mezcla IBU-CLAD. Cada muestra se almacenó a una humedad relativa (RH) del 40 % durante un máximo de 6 meses. Los resultados de los análisis XRD a 1, 2 y 6 meses se muestran en la figura 3.

Liberación *in vitro* del fármaco en agua

45 La liberación de IBU a partir de mezclas de celulosa se estudió mediante espectroscopia UV (U1700 Shimadzu, Japón). La concentración de IBU se controló a λ = 222 nm. Durante cada medición, se tomaron muestras cada 2 minutos durante 38 minutos. Se utilizaron mezclas de IBU-MCC e IBU-CLAD de aproximadamente 50 mg con una relación de peso fármaco-celulosa de 1:9. La liberación del fármaco se realizó en 250 ml de agua desionizada. Los resultados se muestran en la figura 5.

Estudio farmacocinético oral en ratas

50 Se utilizaron ratas SPF Wistar sin tratamiento previo (cepa HanTac:WH; 5-6 semanas; 100 g) para los estudios farmacocinéticos realizados por sonda oral como vía de administración. Se utilizaron muestras de ibuprofeno (3 mg) con celulosa en relación en peso 1:9. La dosis administrada a cada animal fue de 30 mg/kg. Las formulaciones

se administraron mezclando el contenido del vial de polvo con un total de 2 ml de agua purificada por sonda oral. El día 1, se recogieron muestras de sangre en los siguientes puntos temporales en relación con la dosificación: 0 (pretratamiento), 15, 30, 45, 60 y 120 min después de la dosificación. En cada punto temporal se tomaron muestras de 3 animales (1 animal por muestra). Las muestras de sangre recogidas se congelaron a -20 °C hasta su análisis.

5 Procedimiento analítico

El sistema de cromatografía líquida utilizado fue una bomba LC-10AD con un automuestreador SIL-HTc (Shimadzu, Kyoto, Japón) y una columna HyPurity C18 (tamaño de partícula 3 µm, 50 x 4,6 mm de Thermo Scientific, MA, EE.UU.) con una columna de guarda (columna HyPurity C18, tamaño de partícula 3 µm 10 x 4,0 mm. de Thermo Scientific, MA, EE.UU.). Para la detección se utilizó un Quattro Ultima [Waters, Milford, MA, EE.UU.] operado en modo de observación de reacción seleccionada (SRM) con ionización por electronebulización negativa. El análisis de datos se realizó con el software Masslynx 4.1 (Micromass, Manchester, Reino Unido)].

La cuantificación se realizó utilizando el modo de observación de reacción múltiple (MRM) para controlar las transiciones de iones producto (m/z). Las transiciones SRM de ibuprofeno e ibuprofeno-D3 fueron m/z 204.9.160.9 y m/z 207.9.163.9, respectivamente. Los parámetros dependientes de la fuente se mantuvieron para el ibuprofeno y el ibuprofeno-D3: 3,8 kV; temperatura de la fuente: 125 °C; temperatura de desolvatación: 450 °C; flujo de gas de cono; 35 U/h y flujo de gas de desolvatación: 1000 L/h. El voltaje del cono (V) y la energía de colisión (eV) fueron 35 y H, respectivamente, tanto para el ibuprofeno como para el ibuprofeno-D3.

Se probaron varias fases móviles A candidatas que variaban en pH para lograr la separación por HPLC de fase inversa más óptima, tales como ácido fórmico al 0,1 %, ácido fórmico al 0,005 % y acetato de amonio 5mM. Este último fue seleccionado. La separación por HPLC se realizó utilizando acetato de amonio 5mM como fase móvil A (MPA) y acetato de amonio 5mM en acetonitrilo:agua 90:10 (v:v) como fase móvil B (MPB). El caudal fue de 0,80 ml/min y la temperatura de la columna, RT °C. Se utilizó elución isocrática con MPB al 45 %. La temperatura del automuestreador fue de 4 °C y el volumen de inyección de 10 µl. El tiempo de retención para el ibuprofeno y el ibuprofeno-D3 fue de 2,07 min y el tiempo total de ejecución fue de 4 min. Se utilizó un lavado básico del automuestreador, 50:50 (v:v) agua:metanol, para reducir el arrastre.

El acetonitrilo, el metanol, el acetato de amonio y el ácido fórmico se adquirieron a Merck (Darmstadt, Alemania). El agua se purificó utilizando un sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, Massachusetts).

Estándares de calibración

Se preparó por duplicado una solución madre de ibuprofeno (MW206,28 g/mol) corregida para pureza y forma de sal (IBU#Peso#1 9,71 mg en 5 ml DMSO, 9,41 mM e IBU#Peso#2 5,26 mg en 5ml DMSO, 5,0999 mM) en dimetilsulfóxido. También se preparó una solución madre de ibuprofeno-D3 (MW209,28 g/mol) (5,14 mg en 5 ml de DMSO, 4,912 mM) en dimetilsulfóxido. Todas las soluciones madre se almacenaron a -20 °C. Las soluciones madre intermedias en acetonitrilo se conservaron a 4°C.

Los estándares de calibración se prepararon agregando ibuprofeno al plasma blanco de tres ratas macho Sprague-Dawley. Las concentraciones del estándar de calibración se seleccionaron inicialmente como 5,1, 10,2, 51, 102, 510, 1020, 1530, 1785, 2040 y 5100 nM. Debido a la concentración inesperadamente alta de ibuprofeno en varias muestras, se prepararon estándares de calibración adicionales como 10200, 20400, 15300, 51000, 76500 y 100000 nM Los estándares de calibración se almacenaron a -20 °C Se realizó un análisis de regresión cuadrática con ponderación 1/y para cuantificar la concentración de los estándares. El coeficiente de determinación (R²) fue superior o igual a 0,99.

Preparación de muestras analíticas

Antes del análisis, todas las muestras congeladas antes y después del tratamiento y las muestras estándar de calibración se descongelaron y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente. A una alícuota de 50 µL de muestra de plasma se le agregaron 100 µL de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, enfriado con hielo y enriquecido con 200 nM de ibuprofeno-D3. A continuación, las muestras se agitaron en vórtex durante 20 s y se centrifugaron a 10.000 g durante 3 min a temperatura ambiente. Cien µL del sobrenadante se mezclaron con 100 µL de fase móvil A (acetato de amonio 5 mM seguido de vigorosa agitación en vórtex y centrifugación a 10.000 g durante 1 min. Se inyectaron 10 µL en la columna.

Revisión de datos

Se revisaron todos los cromatogramas para garantizar que la forma de los picos cromatográficos y la integración de los picos fueran satisfactorias. Antes del análisis se establecieron criterios de aceptación basados en los resultados de los estándares de calibración.

Resultados

La tabla 4 resume los resultados del estudio farmacocinético en ratas basado en los resultados de la figura 6. Los datos apoyan la mejora de la biodisponibilidad y la reducción del tiempo de concentración plasmática máxima de la mezcla IBU-CLAD calentada.

Tabla 4. 30mg/kg de IBU en ratas parámetros PK. Los resultados son el promedio de 3 mediciones con error estándar.

Grupo	AUC ₀₋₄ min (µg ml ⁻¹)	AUC _{0-∞} Min (µg ml ⁻¹)	MRT, min	T _{1/2} , min
IBU-MCC (mezcla física)	197,0±20,8	419,9±328,3	192±202	133±140
IBU-CLAD (mezcla física)	1912,8±136,3	2479,1±165,4	87±11	60±7
IBU-CLAD (mezcla calentada)	2323,7±170,1	3026,0±186,4	85±11	59±8
MRT: tiempo medio de residencia				

Ejemplo 2 - Ácido flufenámico (FFA)

Preparación del producto

Se prepararon mezclas físicas de FFA y celulosa (MCC o CLAD) mezclando la sustancia farmacéutica con la celulosa. A menos que se indique lo contrario, la relación en peso entre el FFA y la celulosa era de 1:9. La superficie de la celulosa resultó ser de 98,79 m²/g (medida mediante la técnica de adsorción de gas N₂ según el procedimiento Brunauer Emmett Teller (BET)). Por lo general, en un vial de vidrio se mezclaron 5 mg de FFA con 45 g de la celulosa utilizando un mezclador Vortex durante 15 minutos.

Se prepararon mezclas calentadas de FFA y celulosa (por ejemplo, MCC o CLAD) calentando la mezcla física anterior en un vial sellado a 120 °C, durante 2 horas. Todas las muestras se utilizaron transcurridas 24 horas desde el momento de su preparación tras enfriarse a temperatura ambiente.

DSC

El análisis térmico se realizó con el instrumento TA (Modelo Q-2000) tanto en mezclas de celulosa-fármaco como en sustancias puras. Las muestras se colocaron dentro de crisoles de aluminio herméticamente cerrados con tapas perforadas, para evitar la sobrepresión causada por la evaporación del agua. Se utilizó un recipiente vacío como referencia. El análisis se llevó a cabo en el intervalo de temperaturas desde -40 °C a 150 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹. Durante el análisis se aplicó gas N₂, a un flujo de 50 ml min⁻¹. Inicialmente, las muestras se enfriaron desde la temperatura ambiente hasta -40 °C, después se calentaron hasta 150 °C y, por último, se volvieron a enfriar hasta 25 °C. Todas las muestras se almacenaron en condiciones ambientales durante 24 horas antes de las mediciones DSC. Para las mezclas de celulosa-FFA calentadas, las condiciones de calentamiento fueron 120 °C, durante 2 horas.

Las mediciones se realizaron por triplicado, y la cantidad estimada de fármaco en las mezclas fue del 10 % en peso. Los resultados se muestran en la figura 7.

XRD

Los patrones característicos de difracción de rayos X fueron generados usando un instrumento (D8 Twin-Twin, Bruker) con geometría Bragg-Brentano para ambos FFA, como fármaco puro, y FFA en una mezcla con diferentes celulosas. Las muestras se escanearon a temperatura ambiente (25 °C), se utilizó radiación CuKα (λ = 1,54 Å) con un ángulo 2θ fijado entre 10 y 60°. Se utilizó FFA puro (5 mg) como referencia y se escanearon 50 mg de muestras normales y calentadas de mezclas de celulosa y FFA (aprox. 10 % en peso de FFA en cada muestra) una vez durante el análisis. Los resultados se muestran en la figura 8.

FTIR

El análisis FTIR se llevó a cabo sobre FFA, como sustrato puro, y FFA en mezcla con diferentes celulosas. Se analizaron mezclas de celulosa y FFA procedentes de muestras calentadas y normales, es decir, no calentadas. Los espectros FTIR se obtuvieron en un Bruker Tensor 27 (Alemania) con pellas de KBr. Se sustrajo un barrido de fondo en aire de todos los espectros utilizando el software del instrumento (Opus 7.0, Bruker, Alemania). El contenido aproximado de la muestra en 200 mg de pellas de KBr fue del 10 % en peso (es decir, 1 % en peso de fármaco). Los datos recogidos se normalizaron con respecto a la vibración de estiramiento C-H a 2897 cm⁻¹. El espectro FTIR se recogió con los siguientes parámetros: 64 barridos con una resolución espectral de 4 cm⁻¹ en un intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹. Los resultados se muestran en la figura 9.

Liberación del FFA

Estándar de calibración

Se preparó una solución madre que contenía 10 µg ml⁻¹ de FFA disolviendo el FFA en fluido intestinal simulado (SIF). Se transfirieron diversas cantidades de solución madre de entre 0,1 ml y 1 ml a viales de plástico y se congelaron a -27 °C. Los viales que contenían la solución madre se liofilizaron durante la noche utilizando un Scanvac CoolSafe 55-4 (LaboGene ApS, Lyngby, Dinamarca). Se preparó un total de siete soluciones estándar de trabajo con un intervalo de concentración de FFA entre 0,1 y 10 µg ml⁻¹ disolviendo los viales que contenían FFA liofilizados con 1 ml de un disolvente polar, consistente en Acetonitrilo-DMSO (4:1, vol/vol). Las mediciones espectrales de fluorescencia se realizaron en un lector de microplacas Infinite M200 de Tecan GmbH (Austria) equipado con dos monocromadores (excitación y emisión). Se utilizaron microplacas negras de fondo redondo de 96 pocillos (Corning 96 Round Bottom, Polystyrol). La intensidad máxima de emisión del fármaco en los estándares de trabajo se midió espectrofotométricamente a $\lambda_{\text{ex}} = 289$ con un barrido de banda completa de 400 nm a 500 nm.

Las mediciones de disolución se realizaron con la técnica de paleta rotatoria a 37,0±0,5 °C y 50 rpm con el aparato de disolución SOTAX (AT7 Smart, Suiza). Se seleccionó líquido intestinal simulado (SIF, sin enzimas, de Sigma) como medio de disolución y se preparó diluyendo 20 ml de SIF concentrado con 480 ml de agua desionizada. Las mezclas normales y calentadas se vertieron en recipientes de disolución con 500 ml de medio de disolución y se extrajeron muestras de 1 ml en diversos puntos temporales entre 15 minutos y 5 horas (15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h y 5 h). Se recogió un total de siete muestras con un volumen de 1 ml para cada formulación de celulosa-FFA y se pasaron a través de un filtro de jeringa a viales de plástico de 2 ml. Los viales se congelaron a -27 °C y se liofilizaron posteriormente. Los viales que contenían los FFA liofilizados se llenaron con 1 ml de disolvente Acetonitrilo-DMSO (4:1, vol/vol) y se agitaron manualmente hasta que se disolvieron los FFA recogidos. Se realizaron dos mediciones paralelas para cada formulación. Se utilizó el análisis espectrofluorométrico junto con el análisis de regresión descrito anteriormente para estimar la concentración de FFA liberado en diferentes puntos temporales.

Resultados

La tabla 5 muestra las entalpías de las mezclas de FFA basadas en el análisis de los resultados presentados en la figura 10. En la tabla 5 se observa que, mientras que el grado de cristalinidad del FFA se suprime en todas las mezclas con ambas celulosas, sólo en la muestra calentada de FFA-CLAD el FFA es totalmente amorfo.

Tabla 5. Entalpías de fusión de los FFA en estado puro y en mezclas con diferentes celulosas. Los resultados se presentan como medias con desviación estándar (n=3).

	$\Delta H_{\text{fusión}}(\text{J/g mezcla})$	$T_{\text{inicio}} (^\circ\text{C})$	$T_{\text{fusión}} (^\circ\text{C})$	$\text{Crl}_{\text{FFA}} \%$
FFA	95,1±3,1	133,9±0,1	135,0±0,3	100
FFA-MCC (mezcla física)	8,8±3,5	134,1±0,0	138,0±1,0	58
FFA-MCC (mezcla calentada) ^a	0,5±0,2	120,7±1,4	123,9±0,7	3
	3,3±0,3	130,8±0,7	133,2±0,2	19
FFA-CLAD (mezcla física)	4,6±2,3	134,1±0,0	136,1±0,5	29
FFA-CLAD (mezcla calentada)	0	0	0	0
(a) Se pudieron detectar dos picos cercanos a la temperatura de fusión de los FFA en cada muestra				

Ejemplo 3 - Otros principios activos farmacéuticos

La invención se ilustra además para otros NSAID tales como ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, indometacina, piroxicam, sulindaco. Las mezclas de fármaco y celulosa se prepararon de la misma manera que la descrita anteriormente con respecto al ejemplo 1, es decir, para cada sustancia activa respectiva la mezcla se calentó estáticamente hasta la temperatura de fusión o ligeramente por encima durante 3 horas. Los resultados de las mediciones DCS se muestran en la figura 11.

En todos estos casos se observó una tendencia similar durante la caracterización en estado sólido de las mezclas de CLAD:

- en los perfiles DSC, no se observó ninguna endoterma de fusión para las mezclas calentadas de fármaco-CLAD en comparación con la mezcla física de fármaco-CLAD y el fármaco cristalino puro;
- 5 – en los perfiles XRD, los picos agudos correspondientes al fármaco cristalino desaparecen o se deprimen esencialmente para la mezcla calentada de fármaco-CLAD en comparación con la mezcla física de fármaco-CLAD y el fármaco cristalino puro;
- 10 – en los perfiles FTIR, se observaron desplazamientos en la posición del grupo C=O, así como una distorsión significativa de los picos de las vibraciones aromáticas en la mezcla calentada de fármaco-CLAD en comparación con la mezcla física de fármaco-CLAD y el fármaco cristalino puro.

Las mezclas calentadas de estos derivados del ácido isopropiónico, derivados del ácido enólico, derivados del ácido isopropiónico o derivados del ácido antranílico con nanocelulosa mostraron cada una un grado significativo de reordenamiento molecular y con el fármaco volviéndose amorfo.

Ejemplo 4 - Naproxeno, progesterona y β -estradiol

- 15 El naproxeno, la progesterona y el β -estradiol se utilizaron tal como los suministra Sigma Aldrich. Se utilizó celulosa Cladophora suministrada por FMC Corp.

Preparación del producto

- 20 Por lo general, se prepararon mezclas de 100 mg que contenían aproximadamente 10 % de fármaco (ya sea Naproxeno, progesterona o β -estradiol) mezclando 10 mg de fármaco con 90 mg de polvo de celulosa en viales de vidrio de 1 ml. Además, se hicieron mezclas con un 20 % (en peso) de fármaco para la progesterona, y mezclas con un 20 % y un 30 % (en peso) de fármaco para el estradiol. Los viales se cerraron con tapones de rosca de plástico y se agitaron en vórtex durante 30 segundos. Cada mezcla de celulosa y fármaco se analizó en forma calentada y no calentada (normal). Para formar las mezclas de celulosa-fármaco calentadas, los viales que
- 25 contenían las mezclas de celulosa-fármaco se colocaron en un baño de aceite precalentado durante 2 horas a la misma temperatura que el punto de fusión del fármaco.

Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

- Se obtuvieron espectros FTIR para naproxeno, progesterona y β -estradiol (cada uno mezclado con celulosa) utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1. El contenido aproximado de la muestra en 200 mg de gránulos de KBr fue del 10 % (es decir, 1 % de fármaco). Los datos recogidos se normalizaron con respecto a la
- 30 vibración de estiramiento C-H a 2897 cm^{-1} . Los espectros FTIR se recogieron con los siguientes parámetros: 32 barridos con una resolución espectral de 4 cm^{-1} en un intervalo de $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$.

Análisis termogravimétrico (TGA)

- El TGA se llevó a cabo en un aparato Mettler TG50 (10 K min^{-1} ; $35\text{ °C a }20\text{ °C}$ por encima del punto de fusión del fármaco) en muestras de 10-20 mg en crisoles de aluminio bajo una atmósfera de nitrógeno (60 ml min^{-1}). Se
- 35 analizaron tanto las mezclas normales como las calentadas al 10 % y se compararon con la sustancia cristalina pura del contenido de fármaco correspondiente, es decir, 1-2 mg. La temperatura en el horno se controló continuamente, y las curvas de flujo de calor se recogieron tanto para la fase de calentamiento como de enfriamiento para registrar los eventos de fusión o recristalización.

- 40 Las entalpías de fusión normalizadas en peso observadas en las mezclas de celulosa-fármaco se calcularon utilizando el software STARe Excellence (Mettler Toledo) y se compararon con la entalpía normalizada en peso para el fármaco cristalino puro, para obtener una estimación aproximada del grado de cristalinidad del fármaco ("CrI") de la siguiente manera.

$$CrI = \frac{\Delta H_{\text{fusión}}}{\Delta H_{\text{fármaco}}} \times 100 \quad (1)$$

- 45 donde $\Delta H_{\text{fusión}}$ es la entalpía de fusión normalizada por peso del fármaco en una mezcla específica de celulosa-fármaco [en julios/g] y $\Delta H_{\text{fármaco}}$ es la entalpía de fusión de un fármaco cristalino puro [en julios/g].

Difracción de rayos X (XRD)

- Los patrones de difracción de rayos X se generaron utilizando el aparato descrito en el ejemplo 1. Las muestras se escanearon a temperatura ambiente (25 °C), se utilizó radiación $\text{CuK}\alpha$ monocromatizada con un cristal de grafito ($\lambda = 1,54\text{ Å}$) con ángulo 2θ fijado entre ($10\text{ y }45^\circ$). Se utilizó el fármaco puro (aproximadamente 2 mg) como
- 50 referencia y se escanearon 10-20 mg de muestras de mezclas normales y calentadas (aprox. 10 % de fármaco en cada muestra) una vez durante el análisis XRD.

Estudios de disolución de fármacos

Para estudiar la cinética de liberación de naproxeno y progesterona en formulaciones con celulosa Cladophora, se realizaron mediciones de disolución en mezclas normales y calentadas y se compararon con la disolución del fármaco cristalino puro de contenido de fármaco correspondiente. La tasa de disolución se determinó mediante el procedimiento estandarizado de la paleta USP. Los perfiles de liberación del fármaco se crearon mediante análisis espectrofluorométrico de muestras en diversos puntos temporales.

Soluciones estándar de fármacos y calibración fluorométrica

Las soluciones madre que contenían $16 \mu\text{g ml}^{-1}$ de naproxeno o $15 \mu\text{g ml}^{-1}$ de progesterona se prepararon disolviendo el fármaco en solución salina tamponada con fosfato ($\text{pH} = 7,4$ a 25°C). Se transfirieron diversas cantidades de solución madre (entre 0,1 y 1 ml) a viales de plástico. Estos viales se secaron durante la noche. Para el naproxeno (NAP), se preparó un total de seis soluciones estándar de trabajo con un intervalo de concentración de NAP entre 2 y $12 \mu\text{g ml}^{-1}$ disolviendo el contenido de los viales con 1 ml de acetonitrilo puro. Para la progesterona (PRO), se utilizó el mismo procedimiento pero con siete soluciones de trabajo con un intervalo de concentración de PRO entre 1,5 y $9 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Las mediciones espectrales de fluorescencia se realizaron en un lector de microplacas Infinite M200 Tecan (Austria) equipado con dos monocromadores (excitación y emisión) y una fuente de luz UV Xenon. Se utilizaron microplacas negras de fondo redondo de 96 pocillos (Corning 96 Round Bottom, poliestirol). La longitud de onda de excitación se fijó en $\lambda_{\text{ex}} = 230 \text{ nm}$. La intensidad de emisión del fármaco se exploró entre 280 y 400 nm. La intensidad máxima de emisión para el naproxeno se situó en $\lambda_{\text{em}} = 350 \text{ nm}$ y para la progesterona en $\lambda_{\text{em}} = 300 \text{ nm}$.

Liberación del fármaco

Las mediciones de disolución se realizaron utilizando aparatos como los descritos en el ejemplo 2. Se seleccionó el tampón fosfato como medio de disolución. Se utilizaron 500 ml de la solución preparada por vaso. Las mezclas normales y calentadas se vertieron en los vasos de precipitados que contenían el medio de disolución. Se extrajeron muestras de 1 ml en diversos puntos temporales entre 5 minutos y 6 horas. Se tomó un total de doce muestras por serie. El contenido de cada muestra se evaporó hasta que desapareció toda el agua. El residuo sólido se volvió a disolver en 1 ml de acetonitrilo. Se realizaron dos mediciones paralelas para cada formulación. La velocidad de disolución se estimó a partir de las intensidades medias de dos mediciones utilizando la curva de calibración descrita anteriormente.

Resultados

Para el naproxeno, se hicieron las siguientes observaciones:

- en los perfiles DSC, se observó una endoterma de fusión mucho menor para las mezclas de fármaco-CLAD calentadas y normales en comparación con el fármaco cristalino puro;
- en los perfiles XRD, los picos agudos correspondientes al fármaco cristalino desaparecen o se deprimen esencialmente para las mezclas de fármaco normal-CLAD y calentadas en comparación con el fármaco cristalino puro. También se observa una ligera reducción de la nitidez de los picos correspondientes al fármaco cristalino en la mezcla fármaco-CLAD calentada en comparación con la mezcla fármaco-CLAD normal;
- en el perfil FTIR del naproxeno, se observaron desplazamientos en las posiciones del grupo $\text{C}=\text{O}$ en la mezcla calentada de fármaco-CLAD en comparación con la mezcla física de fármaco-CLAD y el fármaco cristalino puro.

Las mediciones de liberación del fármaco se muestran en la figura 12. Los resultados muestran una liberación y disolución sustancialmente aceleradas del fármaco a partir de las mezclas fármaco-celulosa en comparación con la disolución del fármaco puro. La disolución fue más rápida para las muestras de fármaco-CLAD.

La tabla 6 muestra las entalpías de las mezclas de naproxeno (NAP) basadas en el análisis de los resultados obtenidos. En la tabla 6 se observa que el grado de cristalinidad del NAP se suprime en ambas mezclas con celulosa. La muestra NAP-CLAD calentada muestra el mayor grado de amorfidad para el NAP.

Tabla 6. Entalpías de fusión del NAP en estado puro y en mezclas con celulosa CLAD.

	$\Delta H_{\text{fusión}}(\text{J/g})$	$T_{\text{inicio}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{pico}}(^{\circ}\text{C})$	$\text{CrI}_{\text{NAP}}(\%)$
NAP fusión.	-193,6	153,2	156,1	100
NAP recrist.	147,5	123,7	124,6	76
NAP-CLAD-N 1:9	-2,52	142,7	156,8	1,30

	$\Delta H_{\text{fusión}}(\text{J/g})$	$T_{\text{inicio}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{pico}}(^{\circ}\text{C})$	$\text{CrI}_{\text{NAP}}(\%)$
NAP-CLAD-H 1:9	-0	140,9	154,7	0

Para la progesterona, se hicieron las siguientes observaciones:

- en los perfiles DSC, se observó una endoterma de fusión mucho menor para las mezclas de fármaco-CLAD calentadas y normales en comparación con el fármaco cristalino puro;
- 5 – en los perfiles XRD, los picos agudos correspondientes al fármaco cristalino desaparecen o se deprimen esencialmente para las mezclas de fármaco normal-CLAD y calentadas en comparación con el fármaco cristalino puro;
- en el perfil FTIR de la progesterona, se observó un desplazamiento de la posición del grupo C=O, así como una distorsión significativa de los picos de las vibraciones aromáticas en la mezcla de fármaco-CLAD calentada, en comparación con el fármaco cristalino puro. El desplazamiento de posición del grupo C=O se redujo considerablemente en la mezcla física de fármaco y CLAD.

Las mediciones de liberación del fármaco se muestran en la figura 13. Los resultados muestran una liberación y disolución aceleradas del fármaco a partir de las mezclas de fármaco y celulosa en comparación con la disolución del fármaco puro. La disolución fue más rápida para las muestras de fármaco-CLAD. Los resultados que muestran una aceleración de la liberación y disolución del fármaco en el caso de la progesterona son interesantes, ya que demuestran que tales efectos son potencialmente observables en una amplia gama de moléculas de fármacos (por ejemplo, la progesterona no contiene un grupo de ácido carboxílico, a diferencia de la mayoría de los NSAID).

La tabla 7 muestra las entalpías de las mezclas de progesterona (PRO) (tanto al 10 % como al 20 % en peso) según el análisis de los resultados obtenidos. En la tabla 7 se observa que el grado de cristalinidad del PRO se suprime en todas las mezclas con celulosa. Las dos muestras calentadas de PRO-CLAD muestran el mayor grado de amorfidad del fármaco.

Tabla 7. Entalpías de fusión del PRO en estado puro y en mezclas con celulosa CLAD.

	$\Delta H_{\text{fusión}}(\text{J/g})$	$T_{\text{inicio}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{pico}}(^{\circ}\text{C})$	$\text{CrI}_{\text{PRO}}(\%)$
PRO	-108,3	127,6	130,3	100
PRO-CLAD-N 1:9	-19,1	126,3	136,4	12,9
PRO-CLAD-N 2:8	-30,2	129,0	134,3	27,8
PRO-CLAD-H 1:9	-15,2	125,8	136,4	14,0
PRO-CLAD-H 2:8	-11,5	128,9	134,0	10,6

Para el β -estradiol, se hicieron las siguientes observaciones:

- 25 – en los perfiles DSC, no se observó ninguna endoterma de fusión para las mezclas de fármaco-CLAD calentadas o normales (10 % en peso de fármaco) en comparación con el fármaco cristalino puro. En las mezclas que contenían un 30 % en peso de fármaco, no se observó ninguna endoterma de fusión para la mezcla calentada, mientras que sí se evidenció una endoterma de fusión para la mezcla normal;
- 30 – en los perfiles XRD, los picos agudos correspondientes al fármaco cristalino desaparecen o se deprimen esencialmente para la mezcla fármaco-CLAD calentada en comparación con la mezcla fármaco-CLAD normal;
- en el perfil FTIR para las mezclas de progesterona, se observó una alteración de las posiciones de los picos para las vibraciones C-H en la mezcla calentada de fármaco-CLAD en comparación con la mezcla física de fármaco-CLAD y el fármaco cristalino puro.

La tabla 8 muestra las entalpías de las mezclas de β -estradiol (EST) (10, 20 y 30 % en peso de fármaco) a partir del análisis de los resultados obtenidos. En la tabla 8 se observa que el grado de cristalinidad del EST se suprime en todas las mezclas con celulosa. Para cualquier proporción fármaco:celulosa, la muestra EST-CLAD calentada mostró el mayor grado de amorfidad para la EST.

Tabla 8. Entalpías de fusión del EST en estado puro y en mezclas con celulosa CLAD.

	$\Delta H_{\text{fusión}}(\text{J/g})$	$T_{\text{inicio}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{pico}}(^{\circ}\text{C})$	$\text{CrI}_{\text{EST}}(\%)$
EST	-136	176,6	178,1	100
EST-CLAD-N 1:9	-10,1	169,7	177,2	7,4
EST-CLAD-N 2:8	-1,5	175,2	185,9	1,1
EST-CLAD-N 3:7	-23,5	170,4	178,3	17,2
EST-CLAD-H 1:9	0	169,2	177,0	0
EST-CLAD-H 2:8	-11,7	173,6	183,7	8,5
EST-CLAD-H 3:7	-0,9	172,3	178,4	0,7

Las mediciones de TGA para β -estradiol se muestran en la figura 14.

Ejemplo 5 - Estudio de estabilidad de almacenamiento del ácido flufenámico (FFA)

5 Mezclas calentadas de FFA y celulosa CLAD fueron preparadas según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 conteniendo 10 % en peso de FFA en relación a la mezcla FFA-CLAD. Las muestras se almacenaron en cápsulas de gelatina a 50 °C y 75 % de humedad relativa (RH) durante un máximo de 4 meses. Las muestras se analizaron por XRD y TGA en diversos puntos temporales según los procedimientos descritos en el ejemplo 2. El patrón de XRD obtenido a los 4 meses se muestra en la figura 15, y los resultados del TGA para antes y después del almacenamiento se muestran en la figura 16.

10 El análisis TGA mostró que el grado de cristalinidad de los FFA era esencialmente 0 % en todos los puntos temporales desde 0 a 4 meses, y por tanto permaneció significativamente suprimido durante toda la duración del estudio.

El análisis XRD también mostró evidencia mínima de un aumento en la cristalinidad del FFA durante el almacenamiento.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende celulosa obtenida a partir de algas, o un derivado de dicha celulosa, y un ingrediente activo farmacéutico, en la que al menos aproximadamente el 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico está en forma amorfa, en la que el ingrediente activo farmacéutico es:

- 5 (i) una molécula que contiene al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada;
 (ii) un sólido en condiciones ambientales; y
 (iii) un ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4;

y en el que dicho derivado de celulosa obtenido de algas es celulosa que ha sido modificada químicamente mediante una reacción de superficie limitada en la que intervienen alcoholes primarios y secundarios.

10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la celulosa o derivado de la misma se obtiene de algas del orden Cladophorales o Siphonocladales.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la celulosa o derivado de la misma se obtiene de algas del género *Cladophora*.

15 4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la celulosa o derivado de la misma es sustancialmente cristalina.

5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la celulosa o derivado de la misma es cristalina al menos en un 90 % aproximadamente.

20 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se forma mediante un procedimiento que implica la extrusión asistida por calor de una mezcla de celulosa o derivado de celulosa y el ingrediente activo farmacéutico.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso del ingrediente activo farmacéutico con respecto a la celulosa es como máximo de 1:3.

25 8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente activo farmacéutico es una molécula que contiene al menos un donante de enlace de hidrógeno o un aceptor de enlace de hidrógeno.

30 9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ingrediente activo farmacéutico es un antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide o un colato, opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, indometacina, sulindaco, piroxicam, progesterona, estradiol, progestina, estrógeno, ácido cólico, ácido desoxicólico y ácido ursodesoxicólico.

35 10. Una composición farmacéutica que comprende celulosa obtenida a partir de algas, o un derivado de dicha celulosa, y un ingrediente activo farmacéutico que es un sólido en condiciones ambientales y es un ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4 que es una molécula que contiene al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada, en la que la composición se obtiene mediante un procedimiento que implica calentar una mezcla del ingrediente activo farmacéutico y celulosa o derivado de celulosa a una temperatura cercana o superior a la temperatura de transición vítrea del ingrediente activo farmacéutico para producir una composición en la que al menos aproximadamente 90 % en peso del ingrediente activo farmacéutico se encuentra en forma amorfa, y en la que dicho derivado de celulosa obtenido de algas es celulosa que ha sido modificada químicamente mediante una reacción de superficie limitada en la que intervienen alcoholes primarios y secundarios.

40 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la reacción de superficie limitada se selecciona del grupo que consiste en oxidación mediada por TEMPO, acilación, eterificación, epoxidación, sulfonación, fosforilación y halogenación.

45 12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente farmacéutico activo es un esteroide.

13. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de la dismenorrea o la migraña, en la que el ingrediente activo farmacéutico es un antiinflamatorio no esteroideo.

50 14. Uso de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para tratar la dismenorrea o la migraña, en el que el ingrediente activo farmacéutico es un antiinflamatorio no esteroideo.

15. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende mezclar un ingrediente activo farmacéutico y celulosa obtenida de algas, o un derivado de dicha celulosa, en el que dicho ingrediente activo farmacéutico es un sólido en condiciones ambientales y es un ingrediente activo farmacéutico BCS de tipo 2 o 4 que es una molécula que contiene al menos un anillo aromático o una estructura cíclica policondensada, y en el que dicho derivado de la celulosa obtenida de algas es celulosa que ha sido modificada químicamente mediante una reacción de superficie limitada en la que intervienen alcoholes primarios y secundarios.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, que comprende además procesar la mezcla mediante:

extrusión asistida por calor;

termosellado estático;

mezcla intensiva asistida por calor,

mezcla a presión reducida,

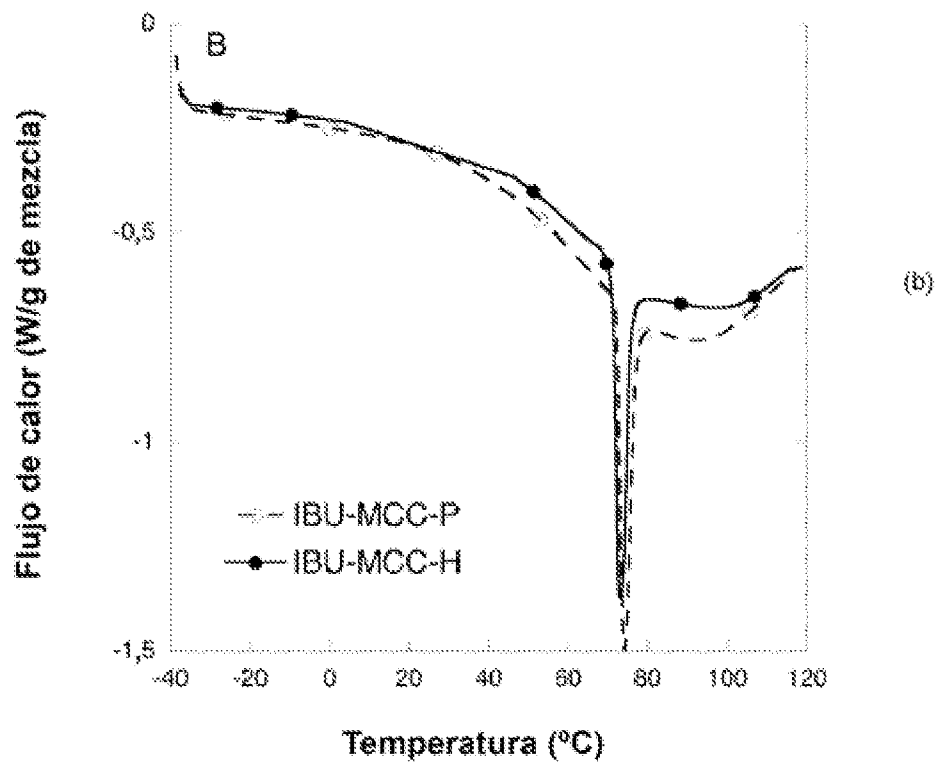
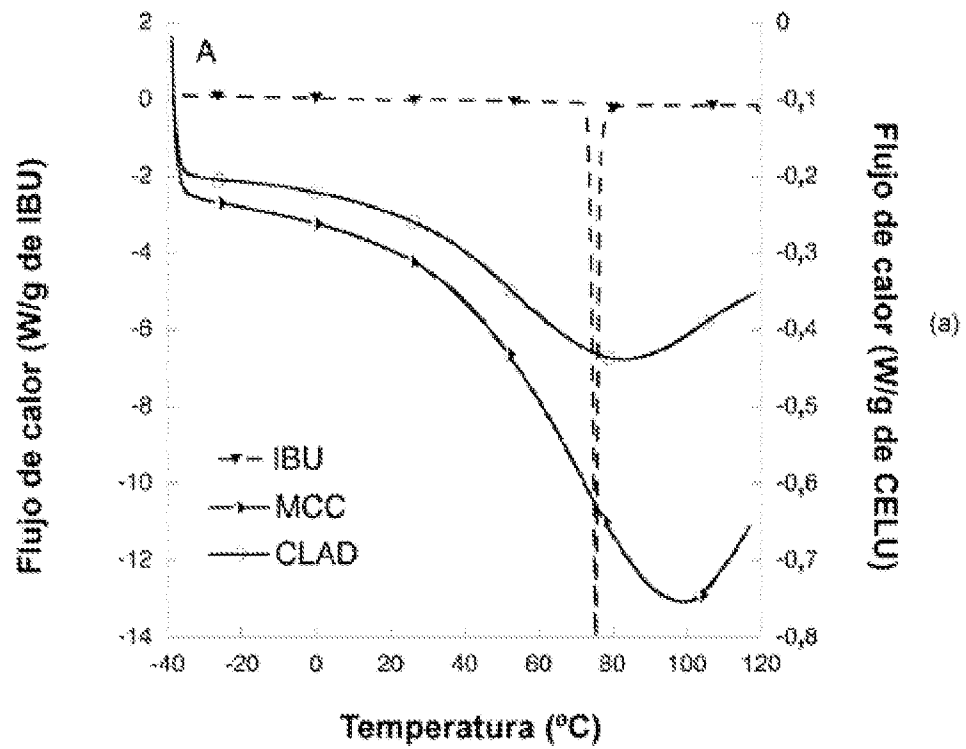
calentamiento;

molienda suave que no afecte negativamente a la estructura porosa del excipiente; y/o

secado por pulverización conjunta, o evaporación rotatoria a presión reducida, con un disolvente, preferentemente en el que el disolvente es una mezcla de agua y alcohol alquílico inferior.

17. El procedimiento de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que la reacción de superficie limitada se selecciona del grupo que consiste en oxidación mediada por TEMPO, acilación, eterificación, epoxilación, sulfonación, fosforilación y halogenación.

Figura 1



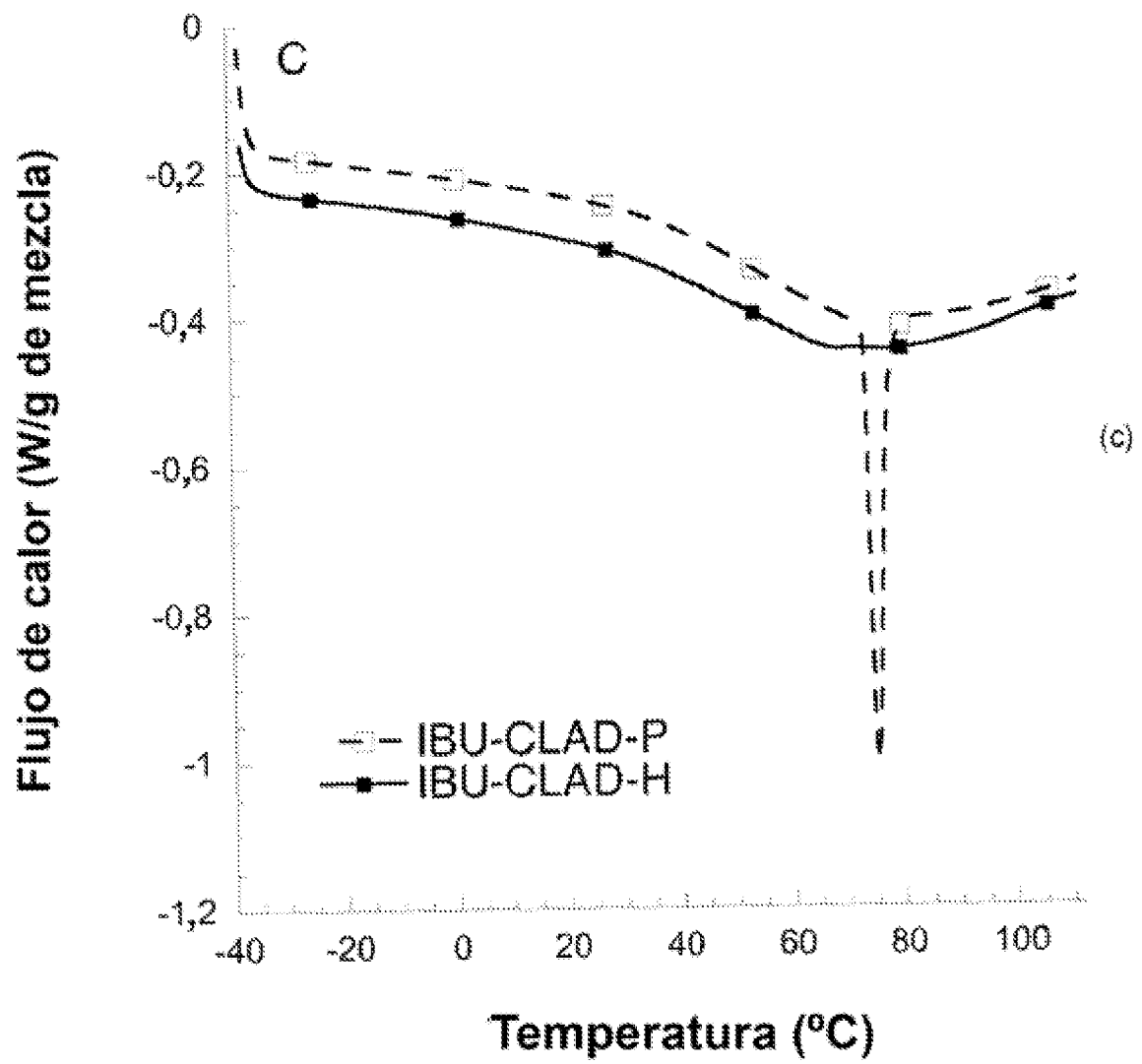
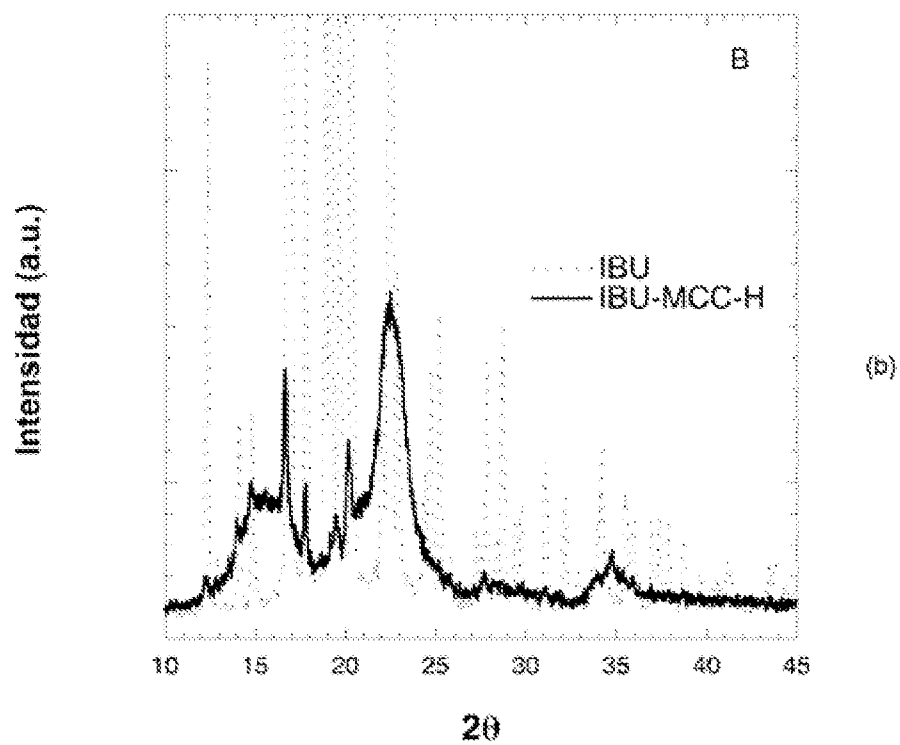
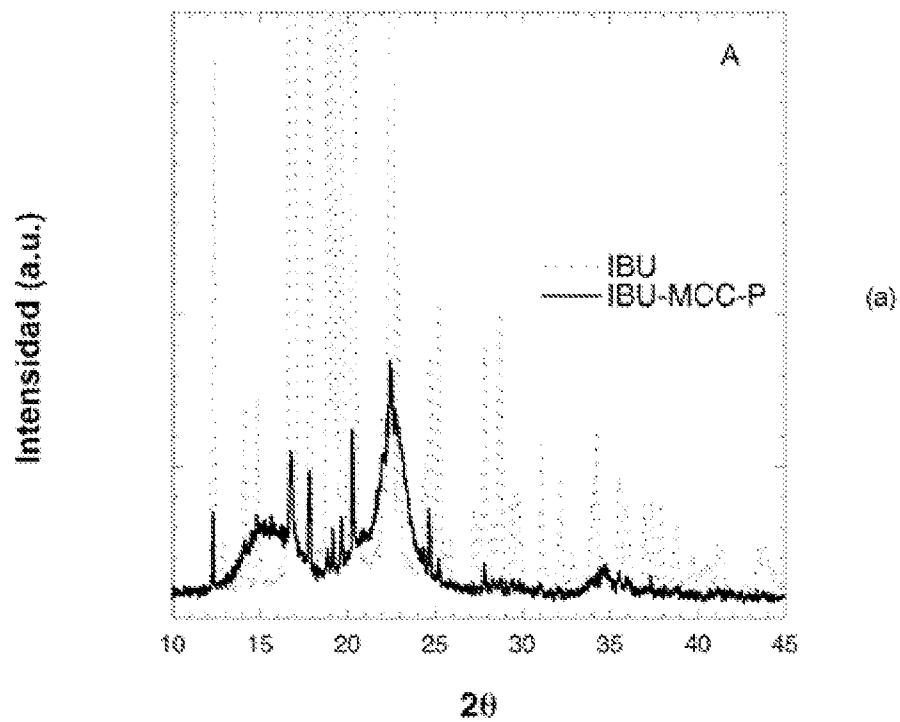
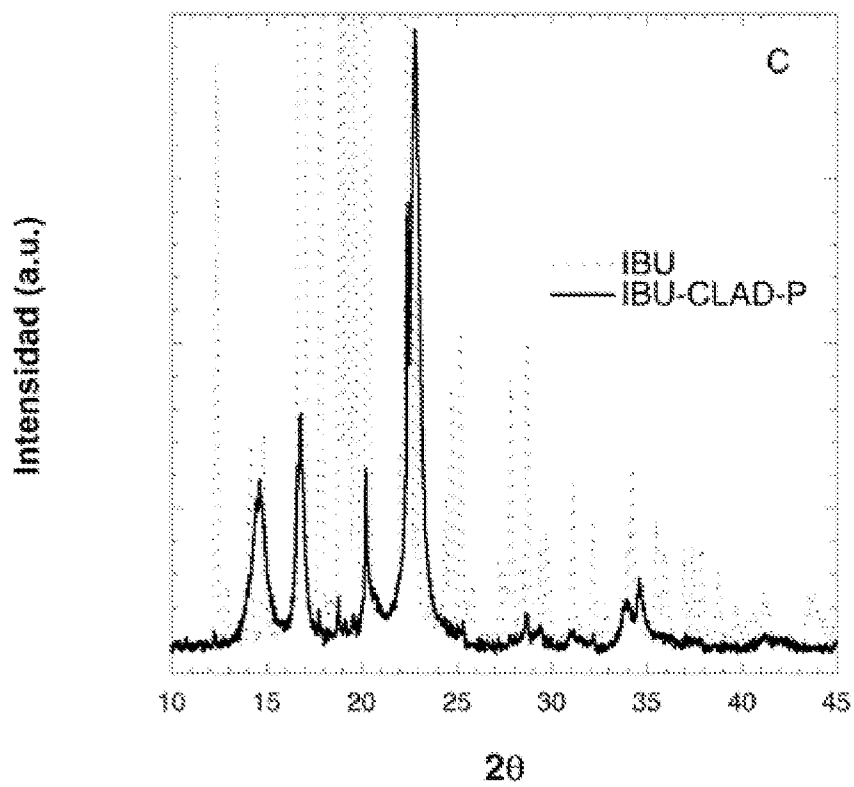
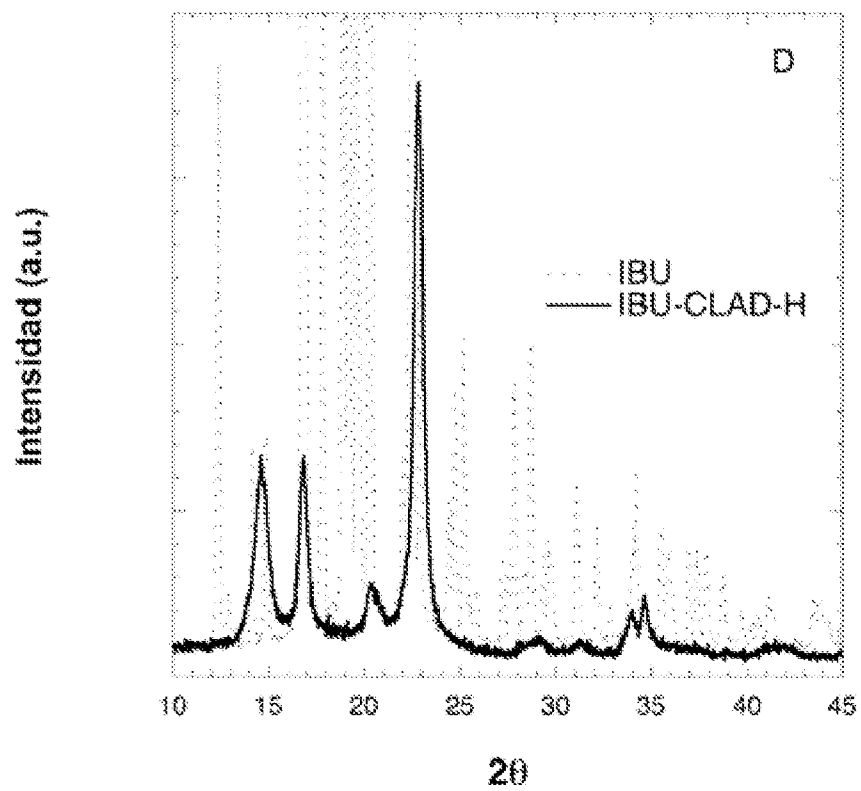


Figura 2





(c)



(d)

Figura 3

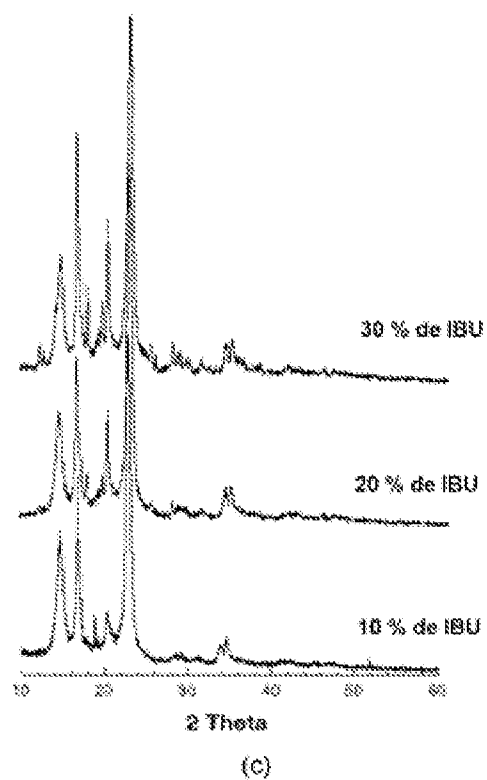
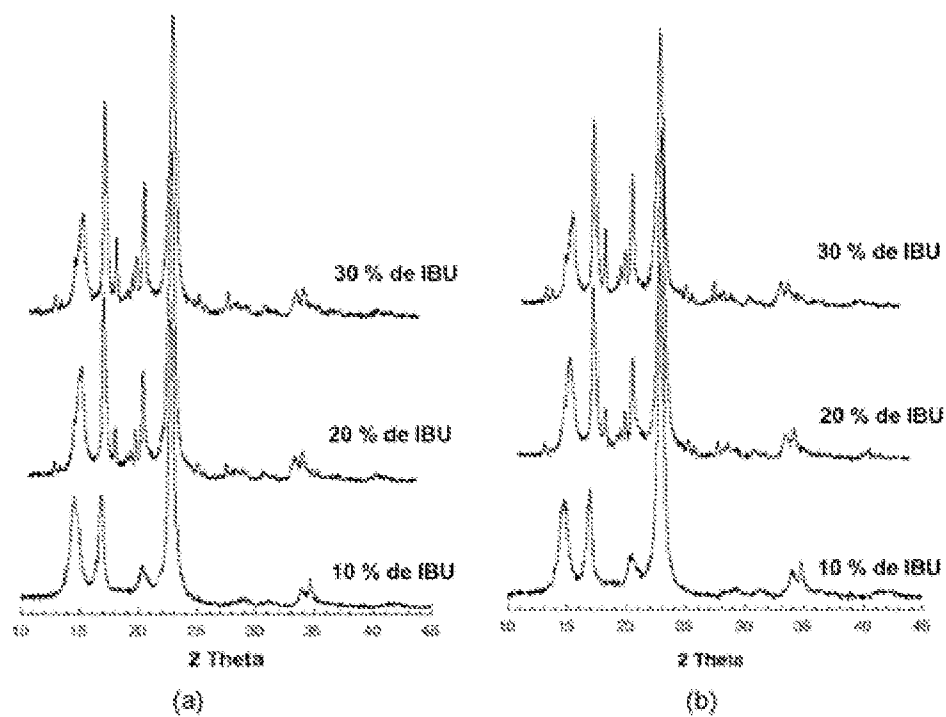
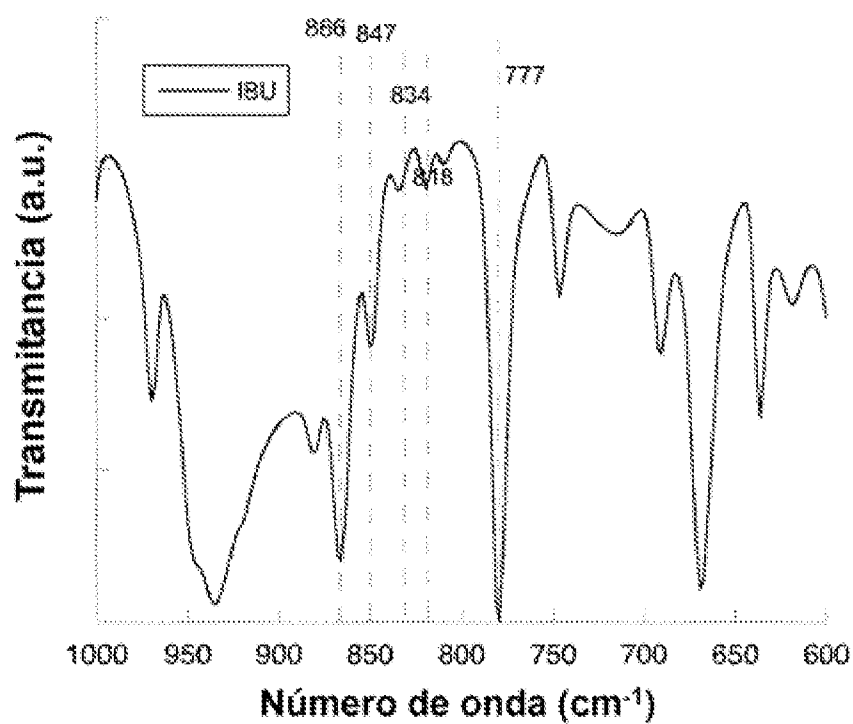
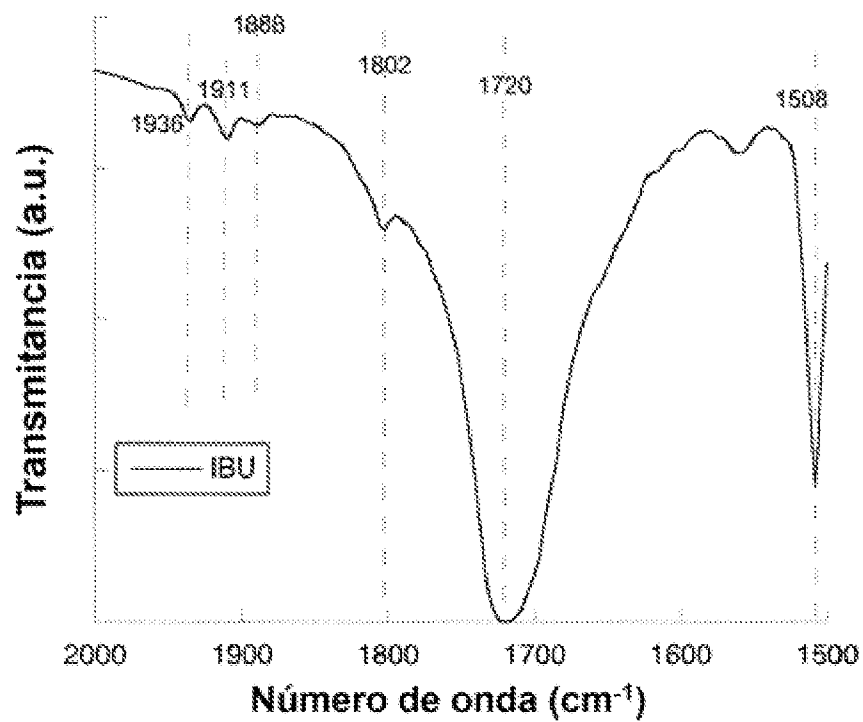
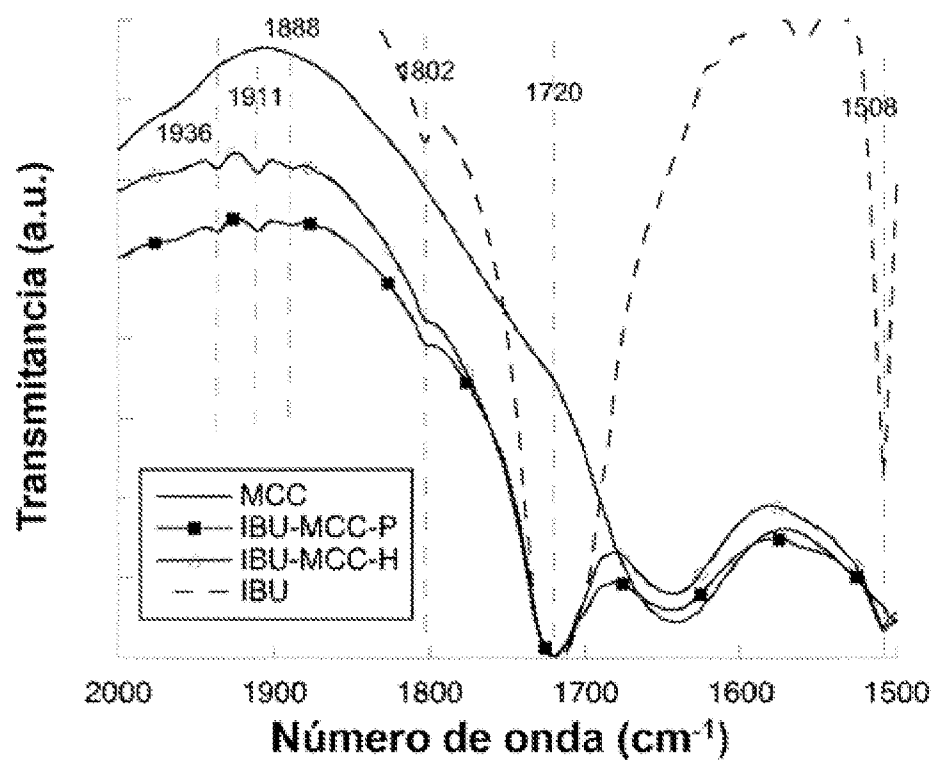
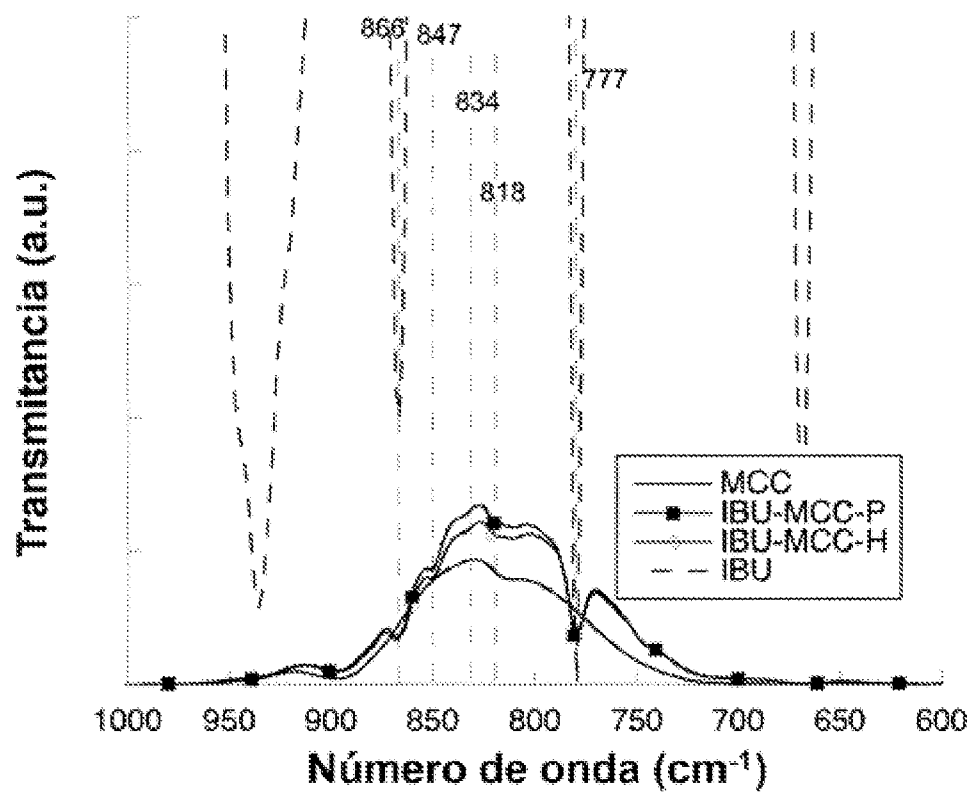


Figura 4

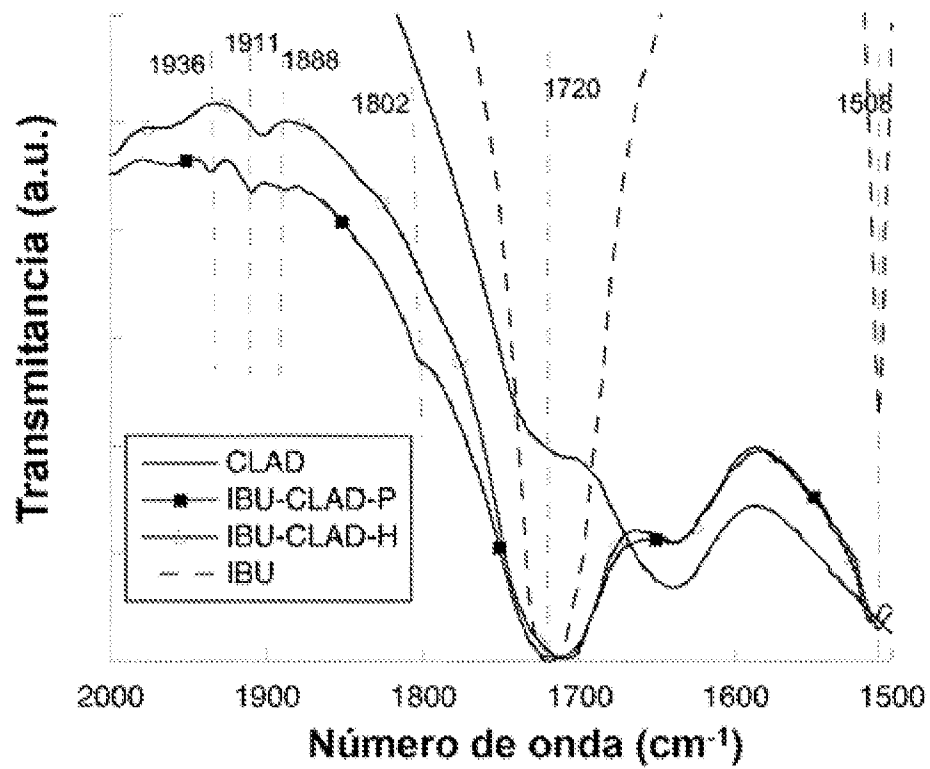




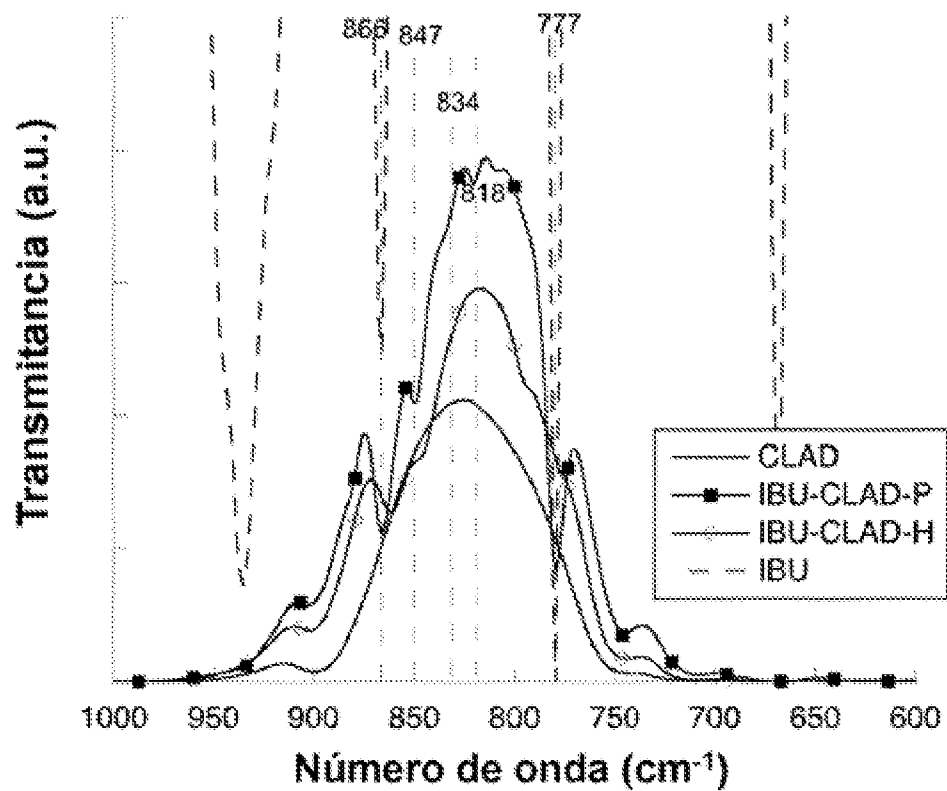
(c)



(d)

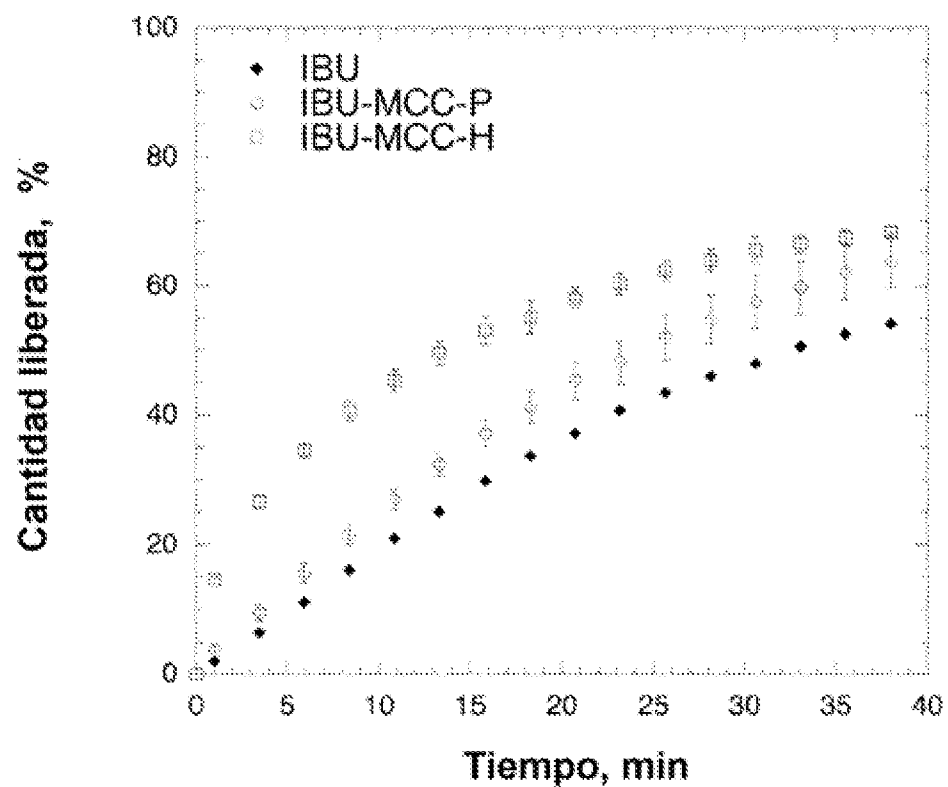


(e)

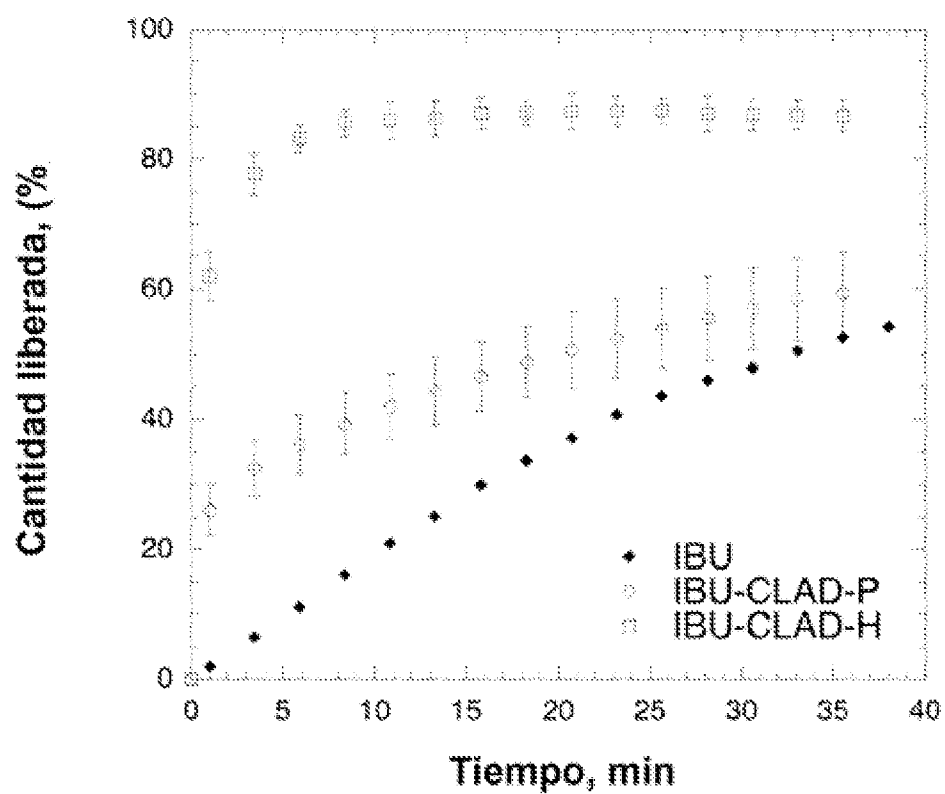


(f)

Figura 5



(a)



(b)

Figura 6

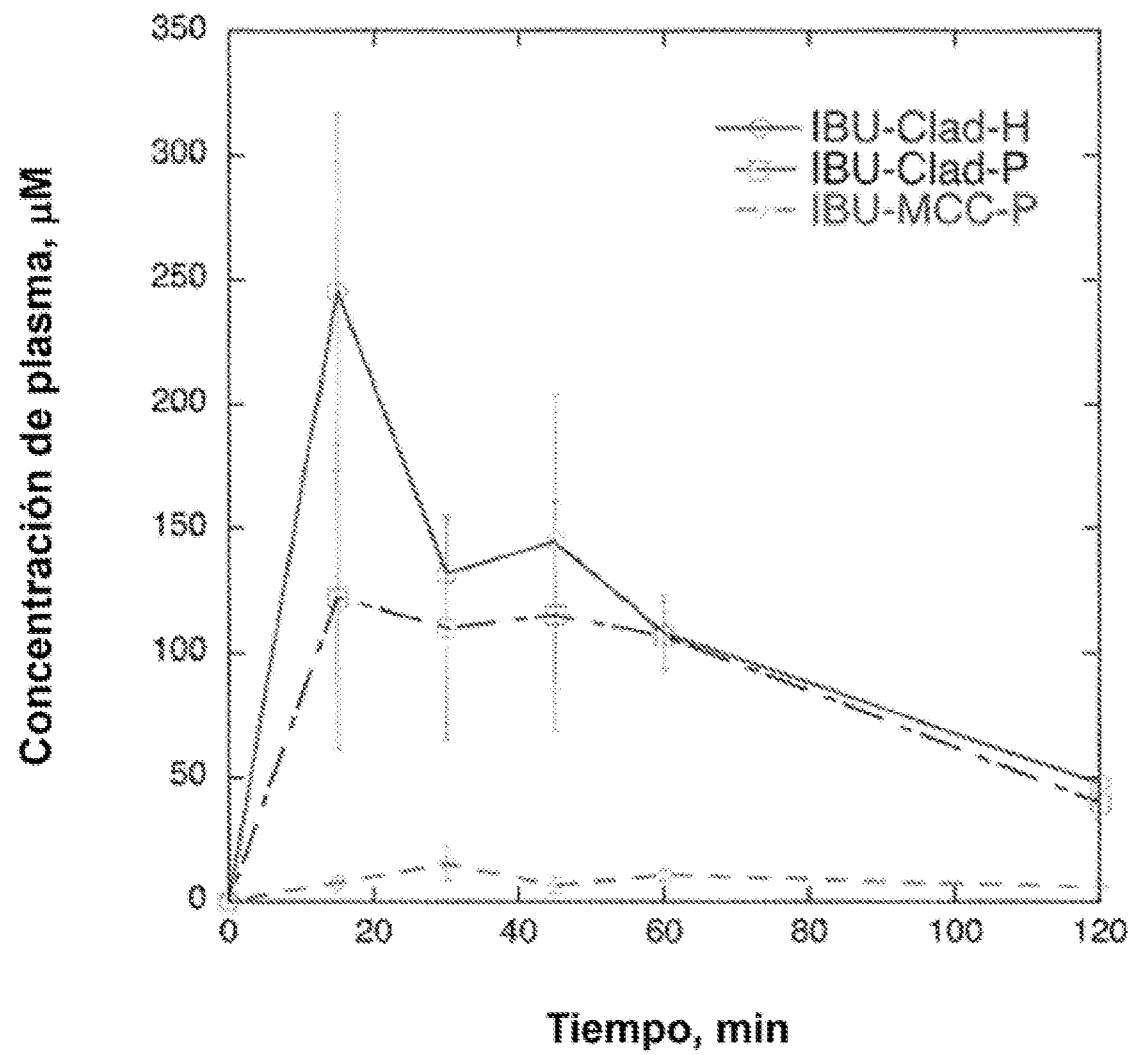
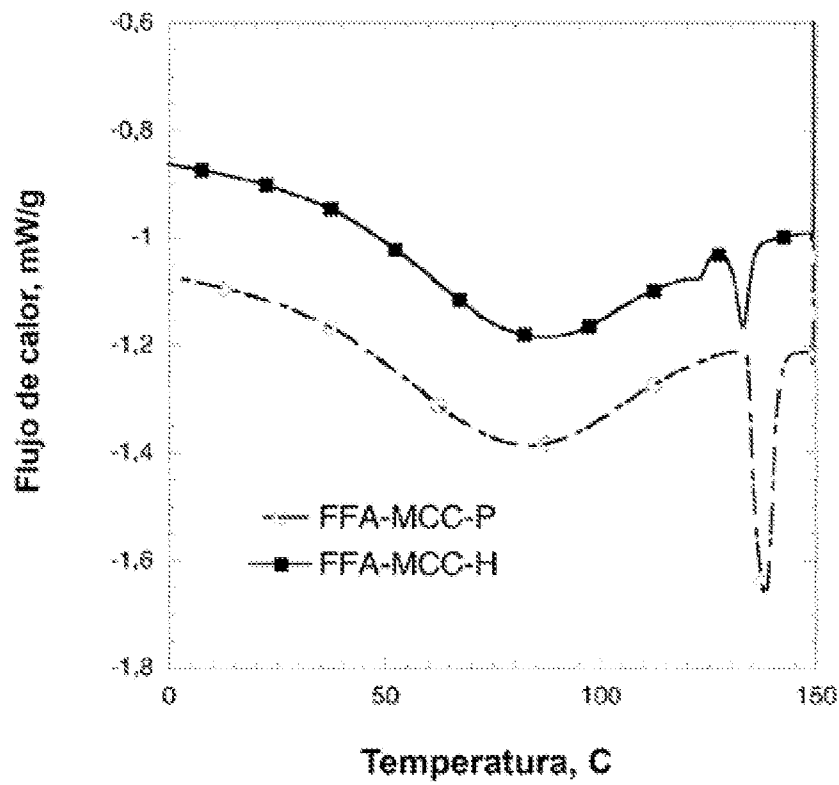
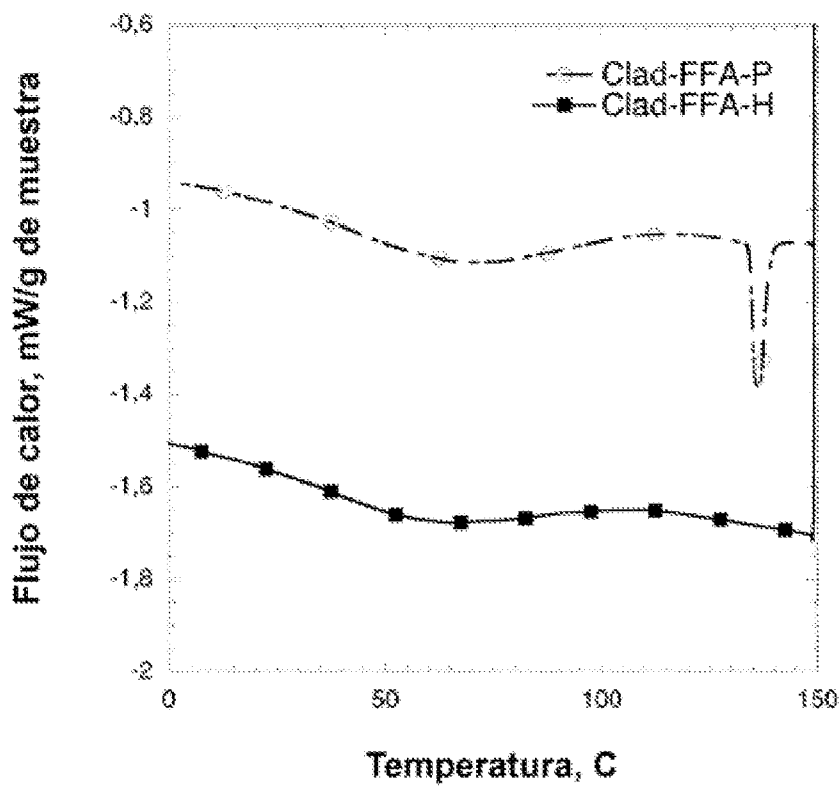


Figura 7

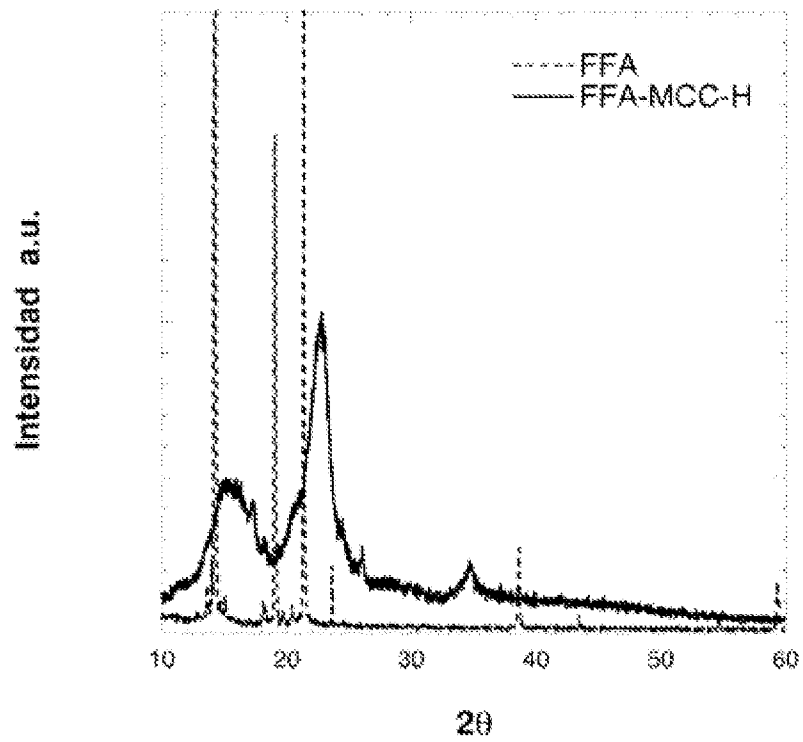


(a)

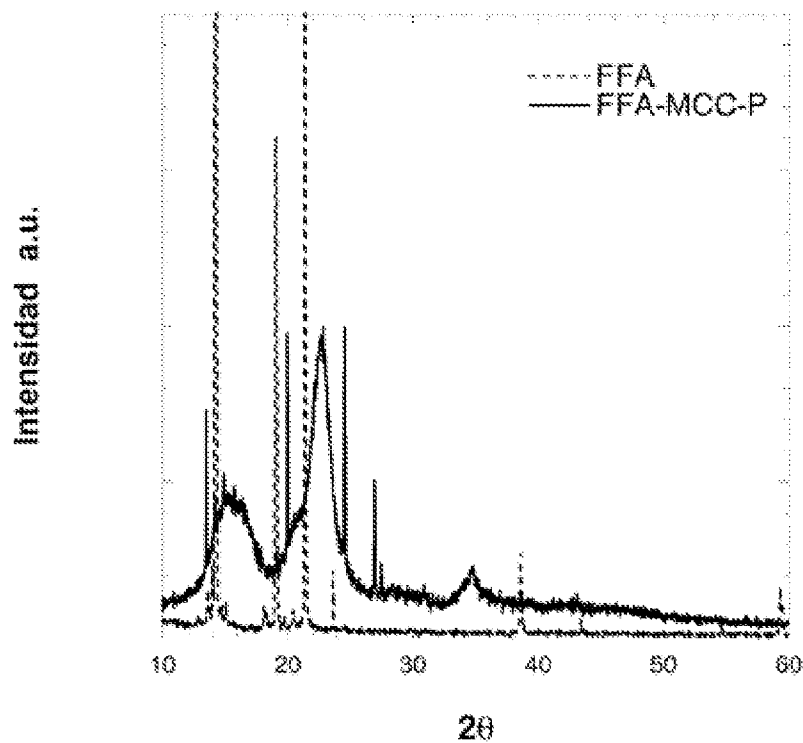


(b)

Figura 8



(a)



(b)

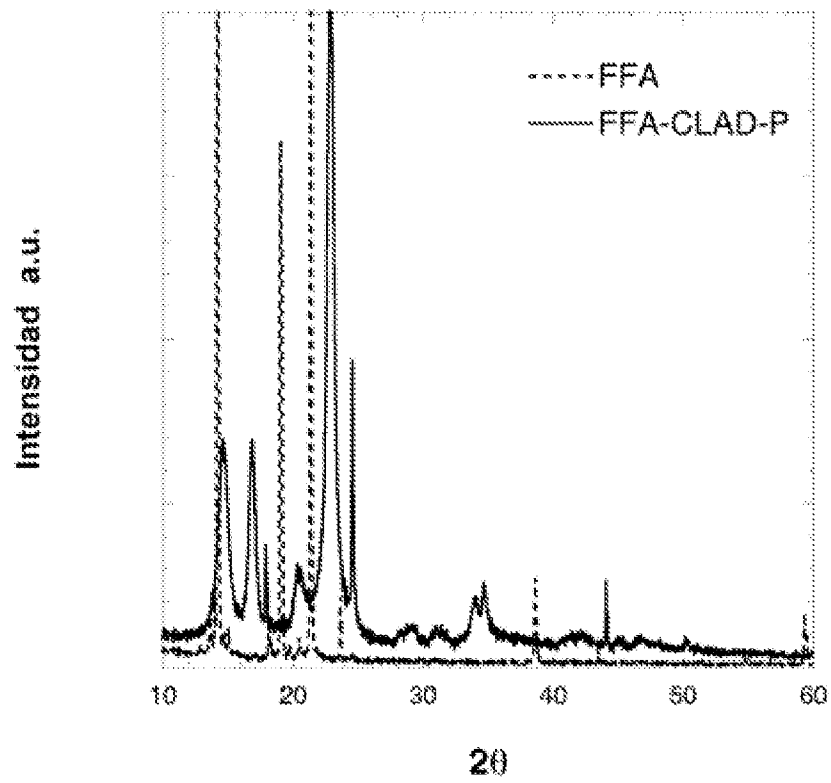
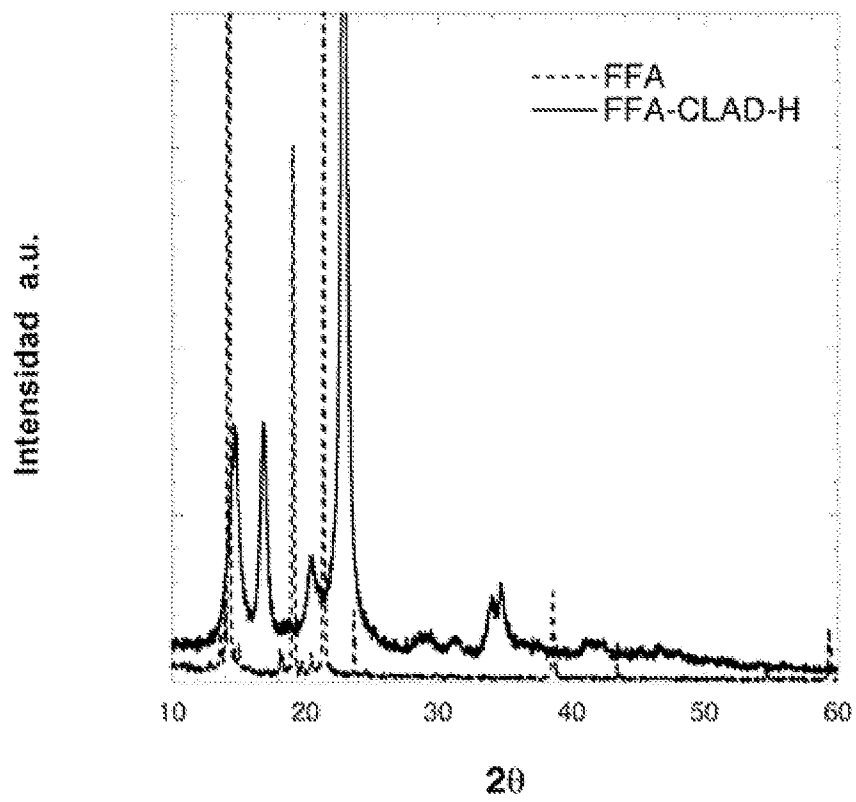
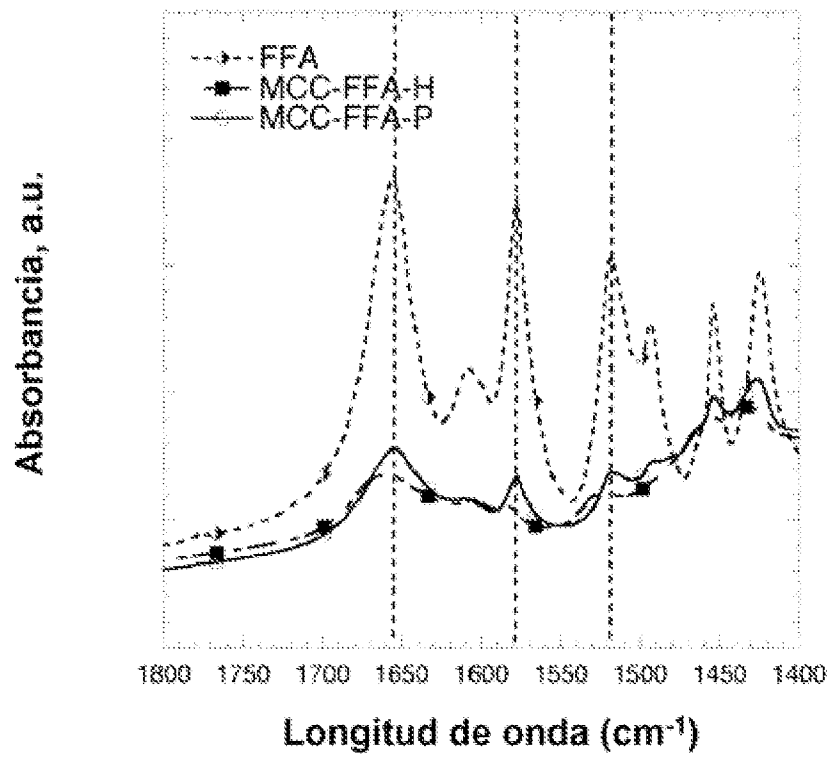
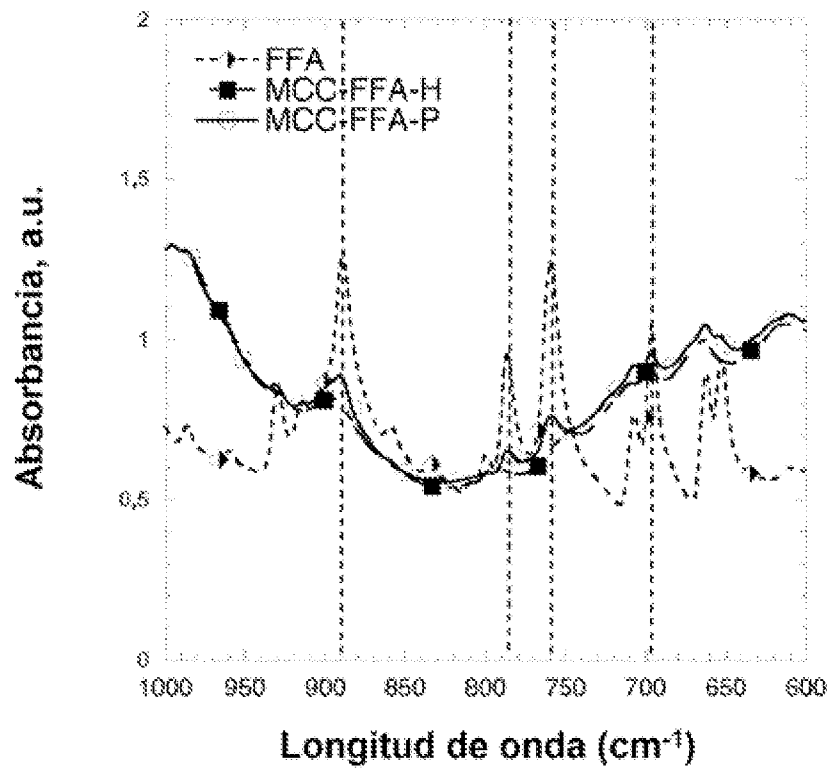


Figura 9



(a)



(b)

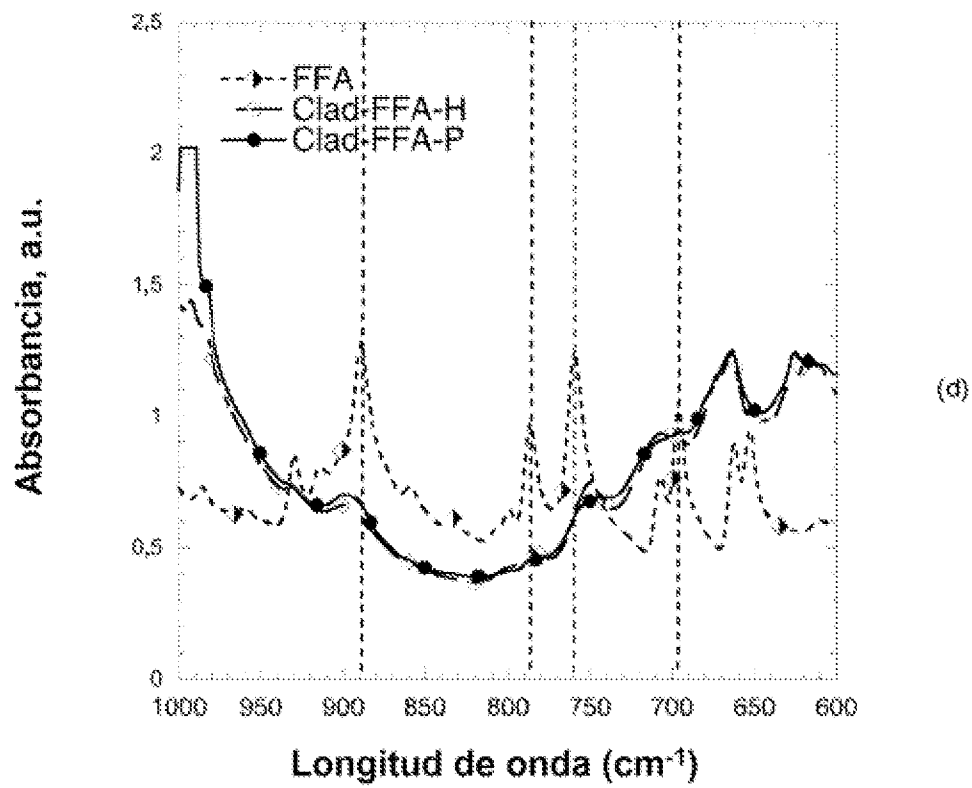
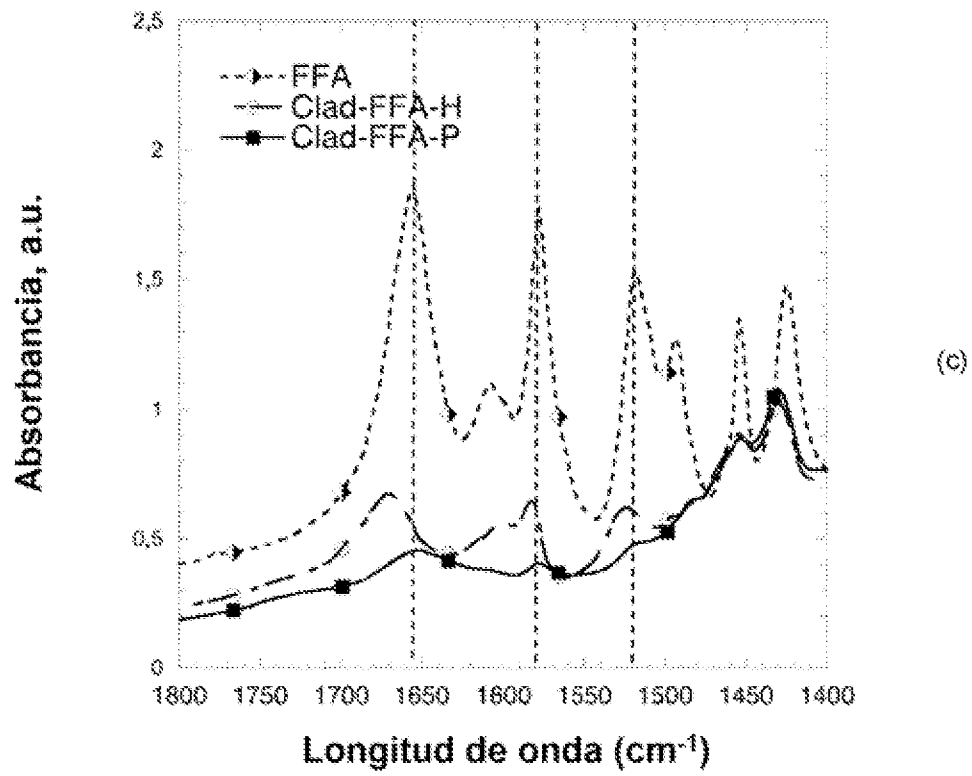
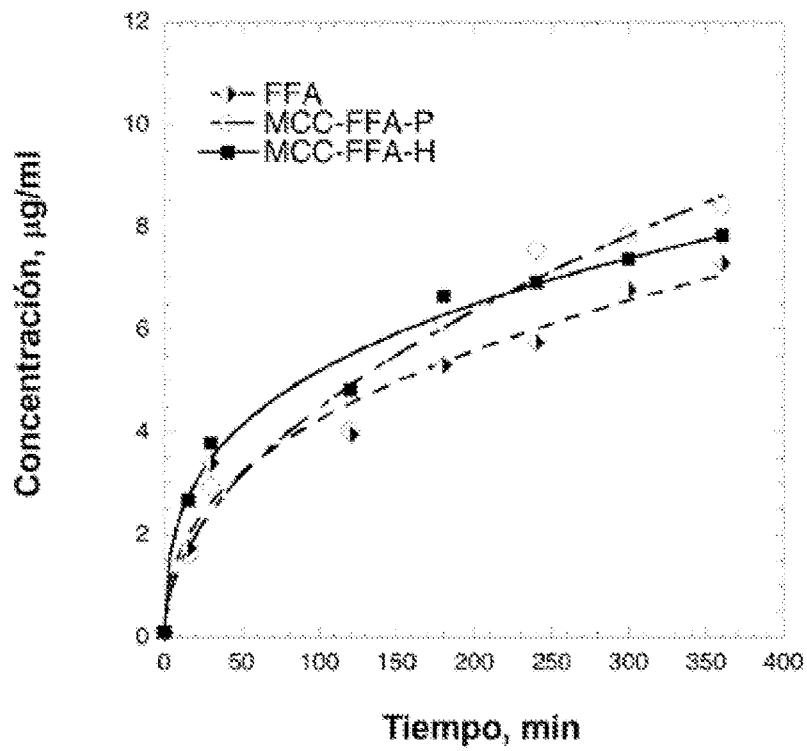
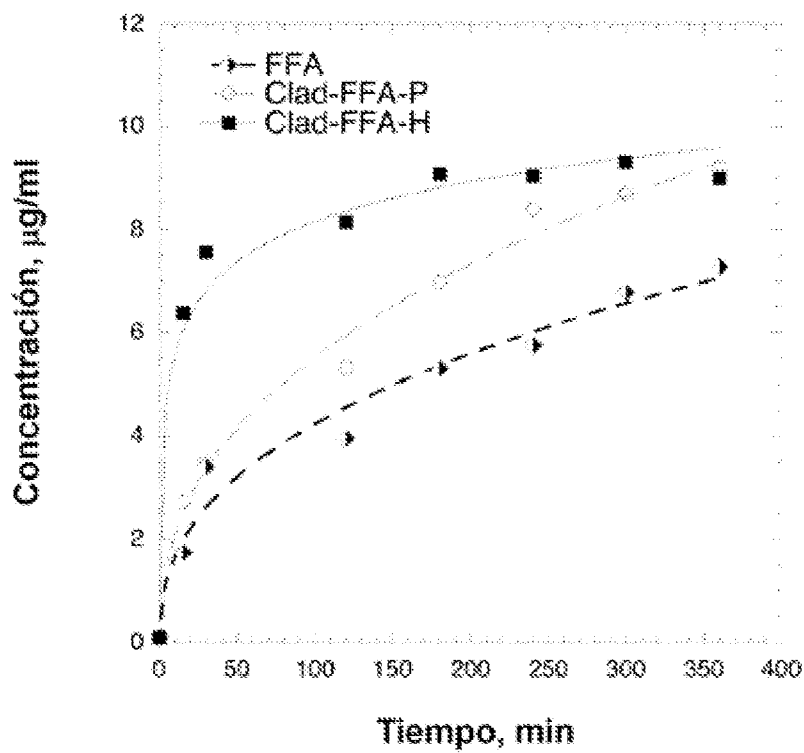


Figura 10

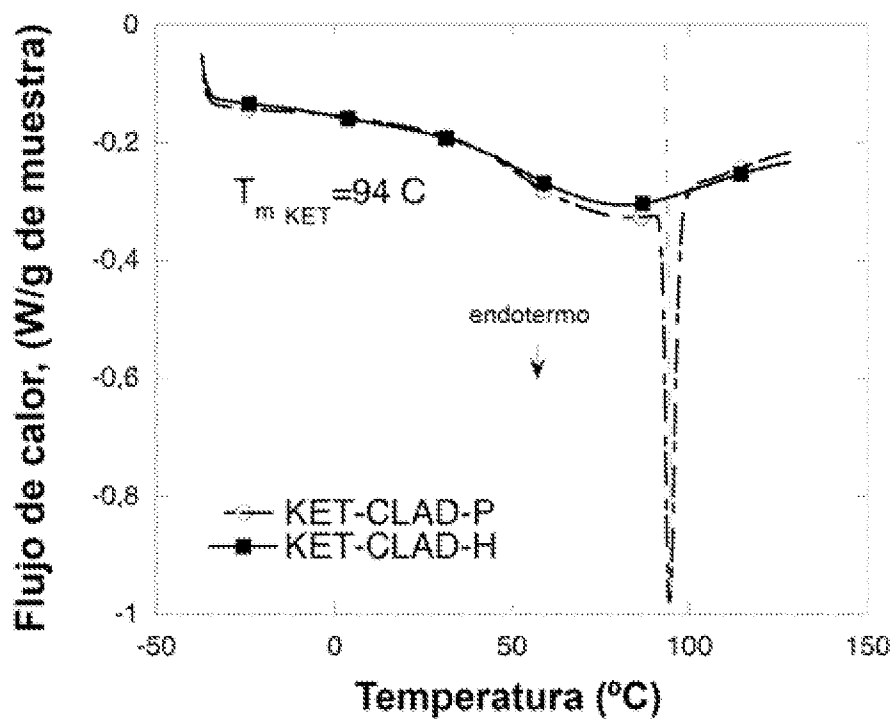


(a)

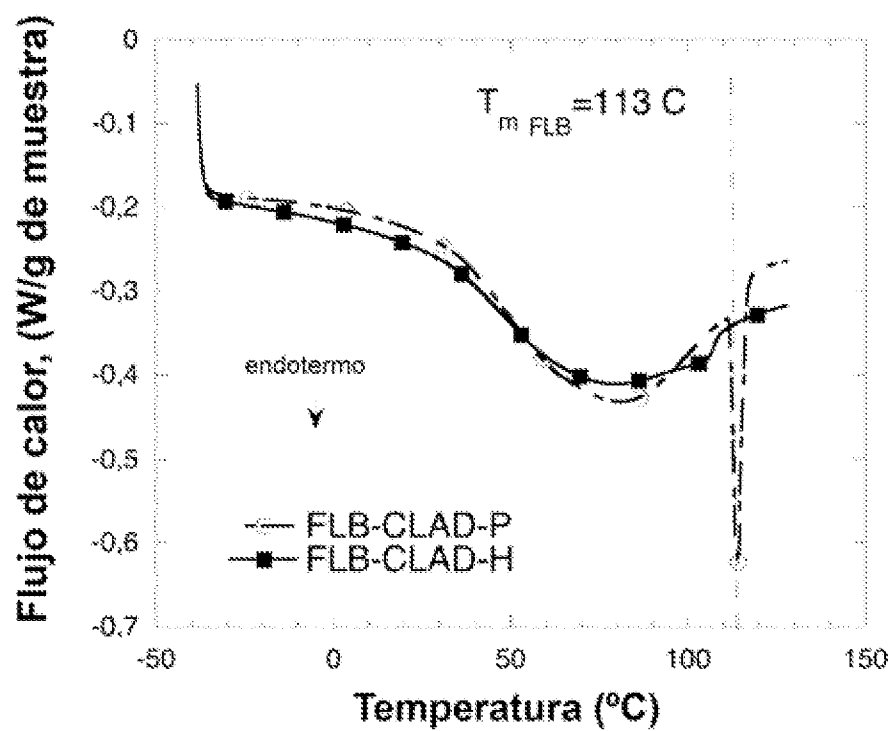


(b)

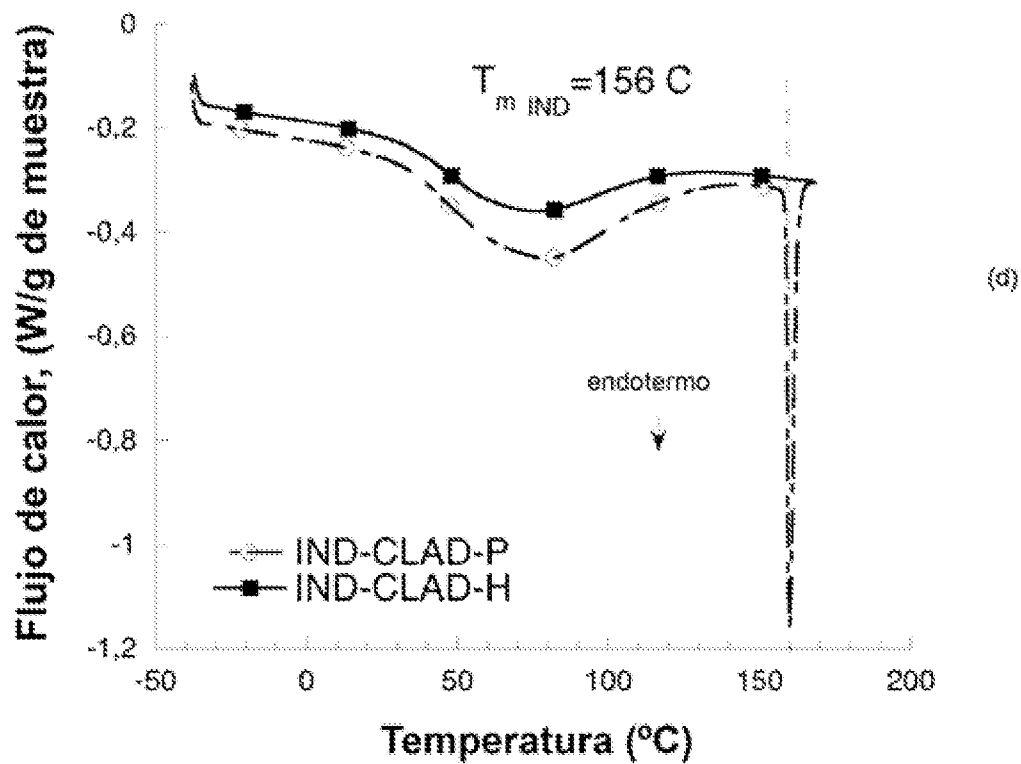
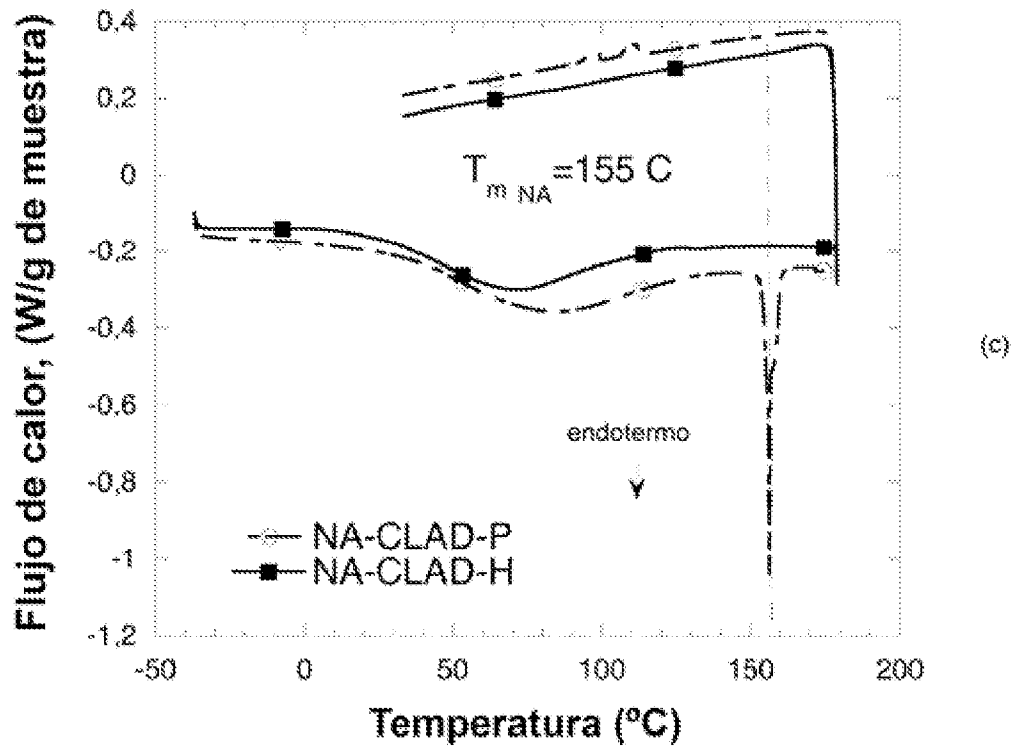
Figura 11

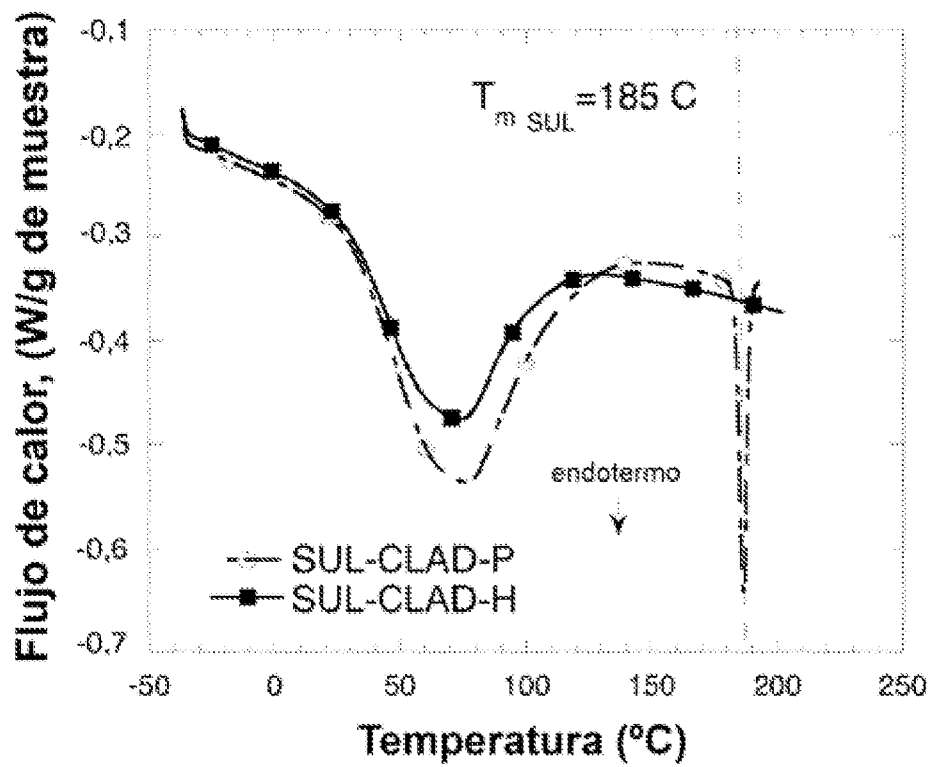


(a)

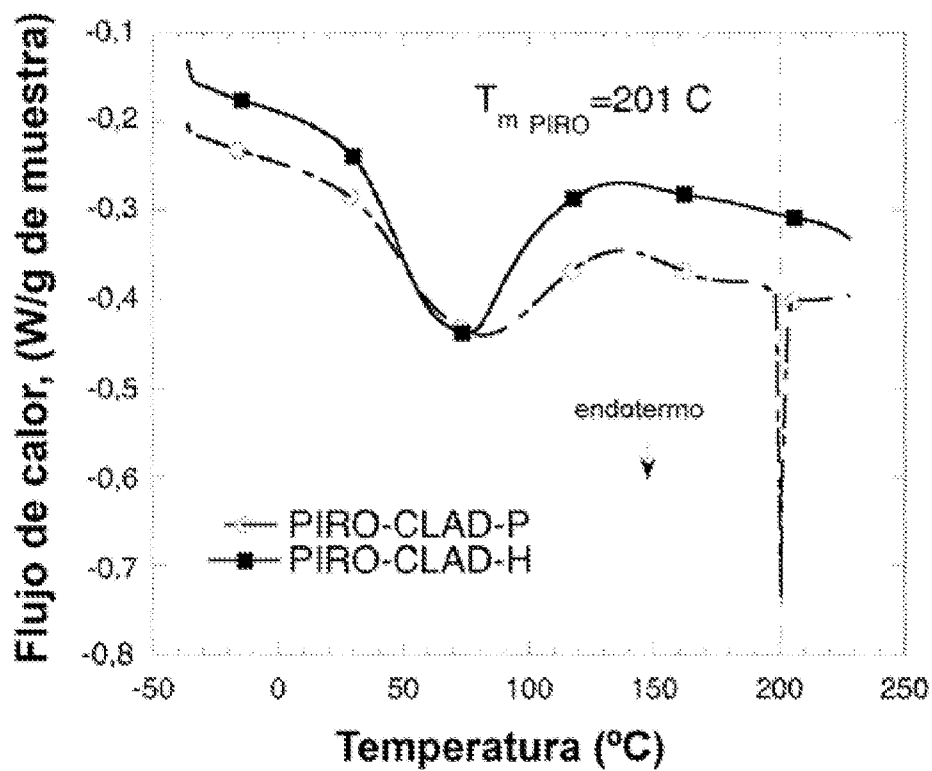


(b)





(e)



(f)

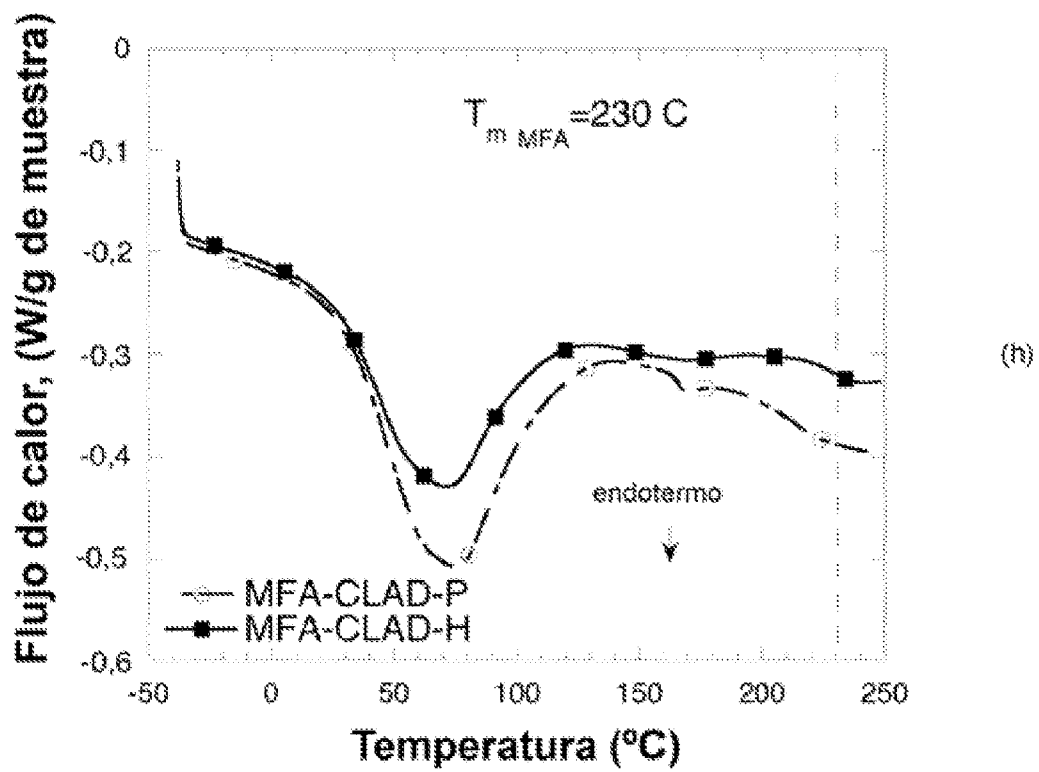
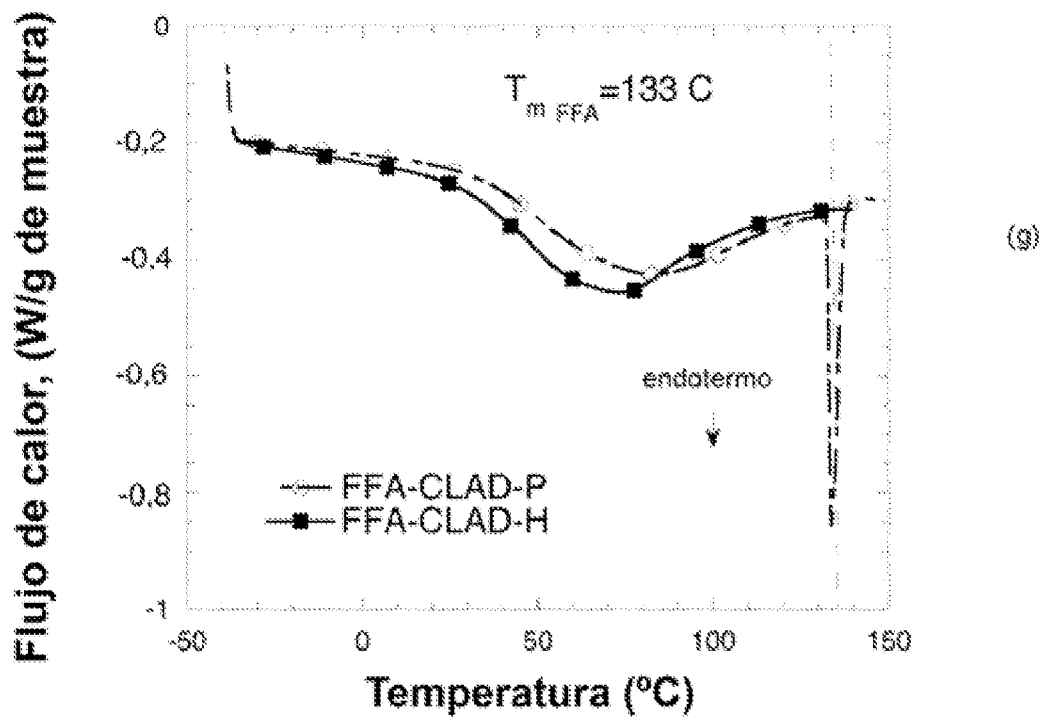


Figura 12

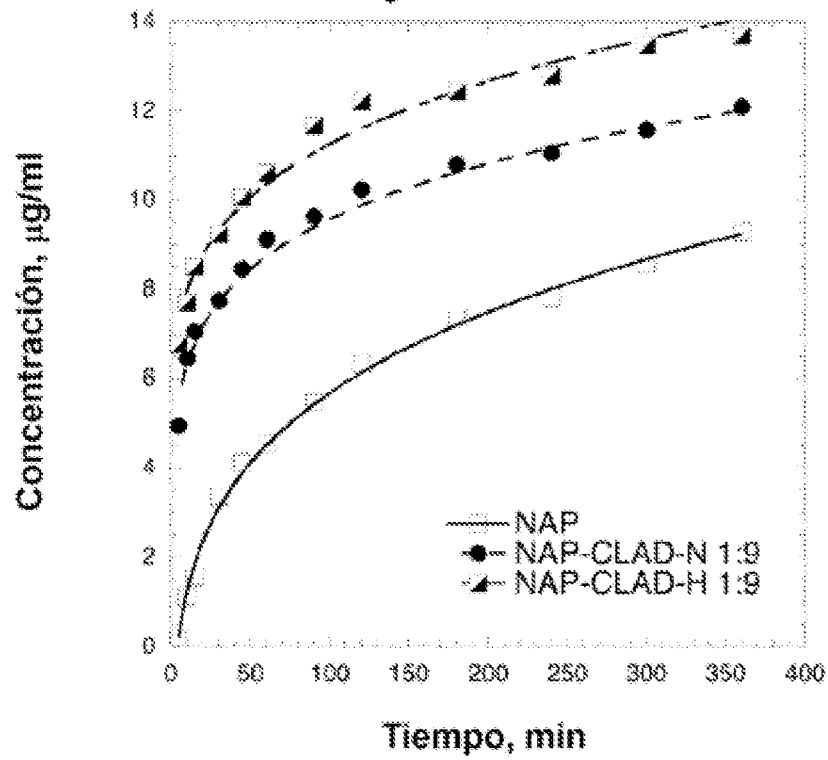


Figura 13

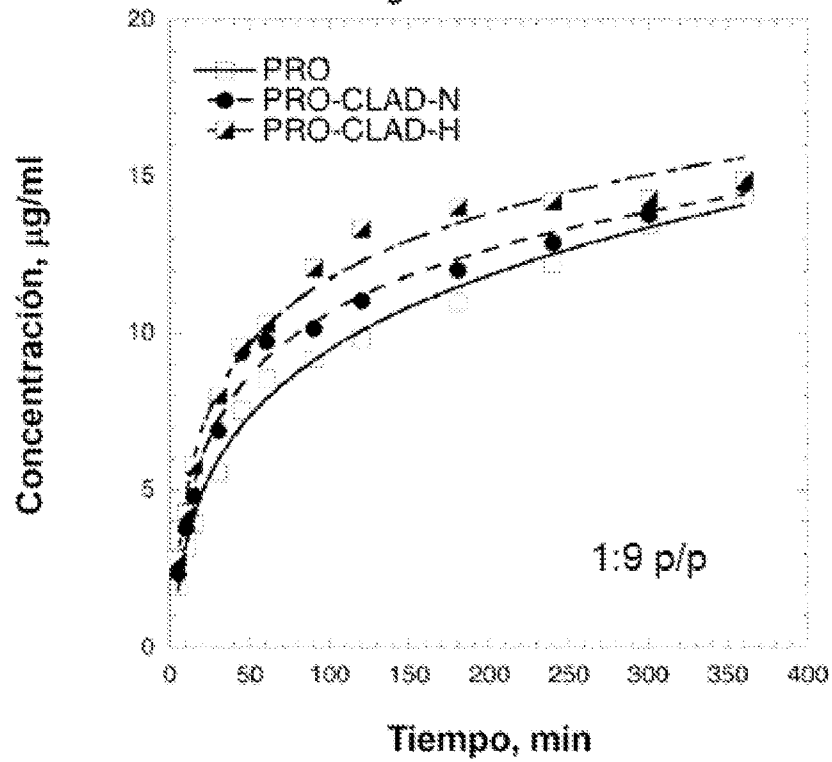
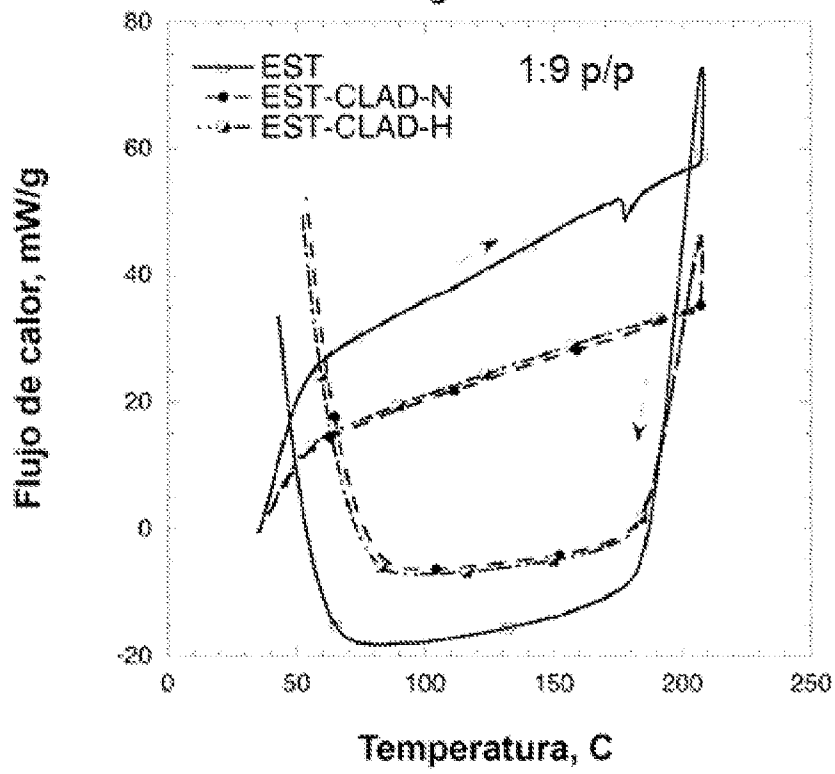
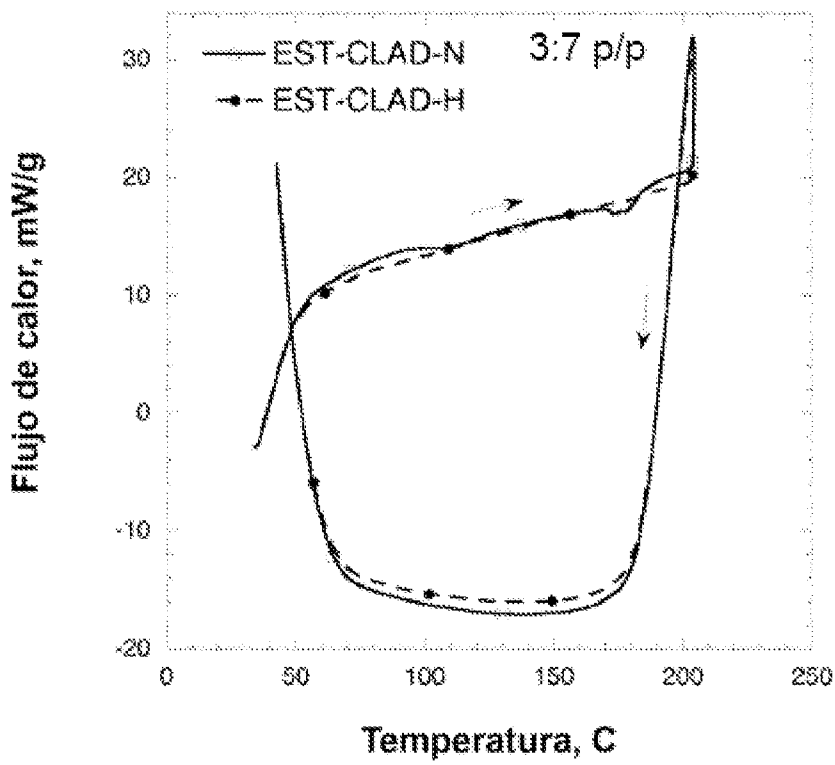


Figura 14



(a)



(b)

Figura 15

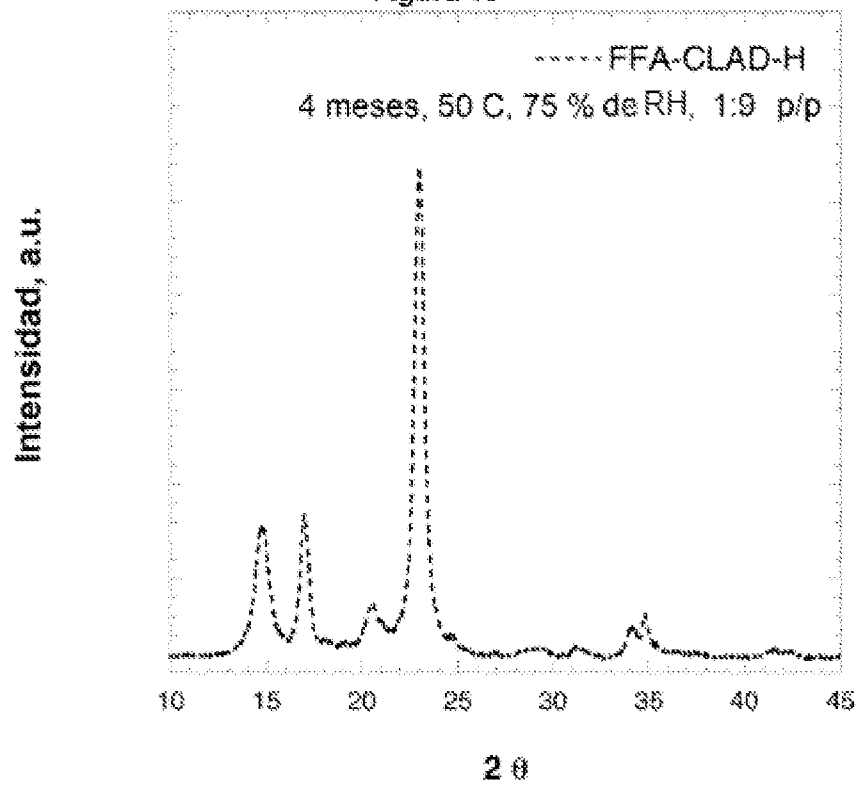


Figura 16

