

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 725**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2019** **PCT/EP2019/067342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.01.2020** **WO20002609**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2019** **E 19735288 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024** **EP 3813799**

54 Título: **Formulación farmacéutica con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas**

30 Prioridad:

29.06.2018 EP 18382484

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2024

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (15.0%)
C/ Serrano 117
28006 Madrid, ES;
BIOINICIA, S.L. (35.0%) y
ZF POLPHARMA S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LAGARÓN CABELLO, JOSÉ MARÍA;
PRIETO LÓPEZ, CRISTINA;
VALLE BAZ, JOSÉ MANUEL;
GALÁN NEVADO, DAVID y
HRAKOVSKY, JULIA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 978 725 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

Formulación farmacéutica con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas

- 5 La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en donde uno o más principios activos farmacéuticos (PAF) están presentes en una forma submicrométrica para influir en la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco.

Antecedentes de la técnica

- 10 La mayoría de los productos farmacéuticos descubiertos recientemente presentan escasa solubilidad en agua, lo que conduce a su baja concentración eficaz en biofluidos y escasa biodisponibilidad. Se desarrollaron diferentes estrategias para superar este desafío, tales como reducción de tamaño, modificación de la cristalinidad, alteración química, solubilización en micelas de tensioactivos o el uso de vehículos farmacéuticos tales como micro y nanopartículas poliméricas, liposomas, partículas de lípidos sólidos, niosomas y otros. Los vehículos farmacéuticos demuestran una amplia diversidad de propiedades útiles tales como longevidad, capacidad de direccionamiento, penetración intracelular, dosis reducidas de fármacos, lo que da como resultado una mayor comodidad y cumplimiento del paciente (K. Margulis-Goshen, S. Magdassi, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 5 (2009) 274-281; V.P. Torchilin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (2006) 1532-1555).

- 20 Existe un gran número de procesos para la obtención de vehículos farmacéuticos (N.V.N. Jyothy *et al. J. Microencapsul.* 27 (2010) 187-197; C.E. Mora - Huertas *et al. Int. J. Pharm.* 385 (2010) 113-142). La selección de una técnica particular depende de las propiedades fisicoquímicas del núcleo, del recubrimiento utilizado, del tipo de partícula deseada, así como de la escala de producción y los costes. La mayoría de las técnicas convencionales para producir ingredientes farmacéuticos tienen dificultades para controlar el tamaño de partícula. Las tecnologías basadas en emulsiones permiten obtener partículas en la escala submicrométrica con una distribución de tamaño estrecha y una retención elevada del compuesto bioactivo. Los procesos basados en emulsión incluyen la polimerización en emulsión, la evaporación en emulsión, la extracción en emulsión, la difusión de disolventes, la nanoprecipitación (documento US5049322) o la extracción con fluidos supercríticos de emulsiones (documento US2004071781A1). Estos procesos presentan varios inconvenientes tales como la presencia de materiales indeseables en el producto final (monómeros residuales o disolventes orgánicos), la producción de suspensiones líquidas, la tasa de extracción lenta o la dificultad para aumentar a escala el proceso.

- La técnica de secado por pulverización se ha utilizado ampliamente en la preparación de polvos farmacéuticos, propuesta con mayor frecuencia como un proceso de deshidratación, pero también se ha utilizado para encapsular fármacos (R.C.R. Beck *et al. Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 6 (2012) 195-208). U. Selvaraj y G.L. Mezclando cristallitos preparados de naproxeno de 35 nm dentro de una matriz de etilcelulosa, con un tamaño de micropartícula de 400 µm mediante secado por pulverización (documento WO9713503-1997). Sin embargo, la técnica de secado por pulverización implica la evaporación del disolvente usando aire caliente. Las temperaturas elevadas empleadas para dicho procesamiento en ocasiones pueden degradar fármacos y excipientes térmicamente lábiles, producir partículas grandes con una amplia distribución de tamaños de partícula, alterar la resolubilización y pueden ser propensas a explosión si se usan disolventes orgánicos o alcohólicos en los que es necesario disolver fármacos de baja disponibilidad.

- De manera adicional, la recuperación y la manipulación de partículas submicrométricas presentan varias dificultades técnicas para la industria (norma ISO/TR 12885:2008).

- Por lo tanto, debido a las limitaciones mencionadas anteriormente de los métodos de procesamiento de la técnica anterior, la presente invención propone una metodología que supera las limitaciones citadas mediante la producción de micropartículas de excipientes de flujo libre que contienen partículas de tamaño submicrométrico altamente dispersas y distribuidas de fármacos de baja biodisponibilidad usando una instalación de alto rendimiento que funciona a temperatura ambiente o cerca de la temperatura ambiente y que combina tensión elevada y nebulización. Después, estas micropartículas pueden procesarse usando tecnologías convencionales existentes en la industria farmacéutica para conducir a preparaciones farmacéuticas que pueden comercializarse.

55 Sumario de la invención

- La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en las que al menos un principio activo farmacéutico (PAF) se usa en una forma submicrométrica. La biodisponibilidad de un PAF puede verse influenciada por numerosos factores, que incluyen, por ejemplo, la forma física y el tamaño de partícula del PAF en una formulación farmacéutica, el tipo de excipientes presentes en la formulación farmacéutica junto con el PAF, así como el método mediante el cual se prepara la formulación farmacéutica.

- Un primer aspecto de la presente invención referido a una formulación farmacéutica que comprende: al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene baja solubilidad acuosa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de partículas de tamaño de entre 1 y 800 nm, en donde dichas partículas están encapsuladas dentro de una micropartícula grande de un tamaño de entre 1 y 100 µm formada por una matriz que

comprende al menos un excipiente, en donde el principio activo farmacéutico que tiene baja solubilidad acuosa se selecciona del grupo de las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica; en donde las micropartículas de un tamaño de entre 1 y 100 μm que encapsulan partículas de un tamaño de entre 1 y 800 nm se preparan mediante el proceso descrito en la presente invención que se define a continuación y en las reivindicaciones 10 a 14; en donde

- 5 cada micropartícula que encapsula el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende el 20-85 % en peso del PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el 15-80 % en peso de excipientes. Y en donde la formulación farmacéutica comprende:
- 10 a) el 10-85 % en peso de micropartículas que encapsulan el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - b) el 15-90 % en peso de excipientes adicionales.

El principio activo farmacéutico (PAF) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encapsula (atrapa), dispersa altamente y distribuye en las partículas formadas por los excipientes (o que comprenden excipientes). Por lo tanto,

En una realización preferida, las micropartículas formadas por una matriz que comprende al menos un excipiente tienen un tamaño comprendido entre 1 y 40 μm , más preferentemente entre 1 y 20 μm .

En una realización preferida, las partículas del PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen un tamaño de entre 1 y 600 nm, más preferentemente de entre 1 y 500 nm e incluso más preferentemente entre 50 y 500 nm.

El principio activo farmacéutico (PAF) que tiene baja solubilidad acuosa es un PAF que pertenece a las Clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica es un modelo experimental que mide la permeabilidad y la solubilidad en condiciones prescritas, desarrollado por Amidón *et al.* *Pharm. Res.* 12 (1995) 413-420.

Según el BCS, los fármacos se clasifican en cuatro clases basándose únicamente en su solubilidad y permeabilidad intestinal: Clase I: Solubilidad elevada, Permeabilidad elevada; Clase II: Solubilidad baja, Permeabilidad elevada; Clase III: Solubilidad elevada, Permeabilidad baja y Clase IV: Solubilidad baja, Permeabilidad baja.

Algunos ejemplos de PAF de Clase II y IV de BCS (también denominados fármacos farmacéuticos) son: abiraterona, albendazol, axitinib, atovacuna, acetazolamida, atorvastatina de calcio, anfotericina, aceclofenaco, betametasona, candesartán cilexetilo, carbamazepina, carisoprodol, cefixima, ceritinib, crizotinib, celecoxib, cefalexina, clopidogrel, cefuroxima axetilo, danazol, dapsona, diclofenaco, dronabinol, etodolaco, etopósido, ezetimiba, fenofibrato, felodipino, furosemida, griseofulvina, irbesartán, itraconazol, ibuprofeno, valsartán, ritonavir, paclitaxel, nilotinib, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, simvastatina, lamotrigina, lansoprazol, ketoconazol, troglitazona, nimesulida, loratadina, probucol, ubiquinona, ketoprofeno, tinidazol, mesalamina, metaxalona, loperamida, metilfenidato, metilprednisolona, micofenolato, nabumetona, mesilato de nelfinavir, HCl de piglotazona, piroxicam, rifabutina, rifampina, risperidona, ritonavir, tadalafilo, tacrolimus, telmisartán, vitamina D, vardenafilo, acetónido de triamcinolona, ofloxacino, nevirapina, etc. o combinaciones de los mismos.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 pueden ser, por ejemplo, ácido α -linolénico (ALA, C18:3 n-3), ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6 n-3), ya sea en su forma de éster etílico (EE) o forma de triglicérido (TG).

Los fármacos poco solubles (PAF) son problemáticos para la administración eficaz de fármacos en muchos casos, caracterizados por la variabilidad inter e intrasujetos y un efecto de los alimentos significativo. Estos obstáculos pueden superarse mediante el uso de un tamaño de partícula submicrométrico del PAF que proporciona, de esta forma, una mejor solubilidad y biodisponibilidad. La encapsulación de las partículas de PAF submicrométricas en micropartículas permite, como función principal, facilitar la formulación de preparaciones farmacéuticas que contienen PAF de tamaño submicrométrico. Además, este proceso de encapsulación también puede proporcionar enmascaramiento de propiedades organolépticas indeseables, evitar efectos adversos, aumentar la vida útil y proporcionar una manipulación más fácil. Las formas farmacéuticas y composiciones de la presente invención mejoran el cumplimiento del paciente mediante la reducción de la dosificación, lo que potencialmente puede conducir a efectos menos adversos, así como el efecto de los alimentos y la reducción de la variabilidad.

Las partículas de tamaño submicrométrico del PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están altamente dispersas y distribuidas dentro de la matriz que comprende al menos un excipiente. Por lo tanto, las partículas del PAF están separadas entre sí por el material de la matriz, de manera que las partículas del PAF no formen aglomerados y, por lo tanto, puedan aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad.

En una realización preferida, las micropartículas de un tamaño de entre 1 y 100 μm consisten esencialmente en o

consisten en al menos un excipiente que encapsula el PAF.

Preferentemente, los excipientes son polímeros que tienen un peso molecular superior al peso molecular del principio activo farmacéutico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización preferida, los excipientes que forman la matriz de las micropartículas se seleccionan de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento, tensioactivos, espesantes o combinaciones de los mismos.

10 Pueden incluirse combinaciones de diferentes PAF en la formulación, incluyendo combinaciones en las que no todos los PAF tienen baja solubilidad y no todos los PAF tienen un tamaño de partícula submicronizado (entre 1 y 800 nm). Cuando la formulación incluye varios PAF, al menos uno de ellos está en un tamaño de intervalo submicrométrico y tiene baja solubilidad acuosa.

15 Una realización preferida de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en al menos un PAF poco soluble o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un tamaño de intervalo submicrométrico de entre 1-500 nm, encapsulado, altamente dispersado y distribuido en micropartículas más grandes de entre 1-20 μm que comprenden uno o más excipientes.

20 Las micropartículas que contienen el PAF (también denominadas partículas grandes de un tamaño de entre 1 y 100 μm que encapsulan el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se usan para preparar formulaciones farmacéuticas en cualquier forma utilizada normalmente por la industria farmacéutica. Más específicamente, la preparación farmacéutica puede estar en forma de un comprimido, granulado, polvo, cápsula, películas delgadas, parches o preparación líquida. Para eso, las micropartículas que contienen el PAF o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo se combinan o mezclan con excipientes adicionales para formar un comprimido, granulado, polvo, cápsula, películas delgadas, parches o preparación líquida, etc.

Estos excipientes adicionales que se usan para preparar la formulación farmacéutica de la presente invención en cualquier forma normalmente utilizada por la industria farmacéutica se seleccionan preferentemente de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento, tensioactivos, espesantes o combinaciones de los mismos. Por lo tanto, los excipientes adicionales de la composición farmacéutica pueden ser los mismos que los excipientes que forman la matriz de las micropartículas que encapsulan el PAF.

30 En una realización más preferida, cada micropartícula que encapsula el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación farmacéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- a) el 20-85 % en peso del PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) el 0-30 % en peso de diluyente;
- c) el 0-3 % en peso de sustancia de deslizamiento;
- 40 d) el 0-80 % en peso de aglutinante;
- e) el 0-10 % en peso de tensioactivo;
- f) el 0-12 % en peso de disgregante;
- g) el 0,4-2,5 % en peso de lubricante.

45 con la condición de que la suma de los componentes sea el 100 % en peso de la partícula.

En una realización preferida, cada micropartícula que encapsula el PAF comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- 50 a) el 20-85 % en peso de Valsartán o Acetato de Abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- b) el 0-30 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) el 0-3 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- d) el 0-50 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
- 55 e) el 0-3 % en peso de lauril sulfato de sodio
- f) el 0,4-2,5 % en peso de estearato de magnesio.

con la condición de que la suma de los componentes sea el 100 % en peso de la partícula.

60 En una realización más preferida, la formulación farmacéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- a) el 10-85 % en peso de micropartículas que contienen el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) el 10-85 % en peso de diluyente adicional;
- c) el 0-3 % en peso de sustancia de deslizamiento adicional;
- 65 d) el 0-10 % en peso de aglutinante adicional;
- e) el 0-10 % en peso de tensioactivo adicional;

- f) el 0-12 % en peso de disgregante adicional;
e) el 0,5-3 % en peso de lubricante adicional.

con la condición de que la suma de los componentes sea el 100 % en peso de la formulación farmacéutica.

Las micropartículas (micropartícula de un tamaño de entre 1 y 100 µm que encapsulan el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que comprende la formulación farmacéutica se obtienen preferentemente mediante el método para la encapsulación industrial de un principio activo farmacéutico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el segundo aspecto de la invención.

El término "excipiente" se refiere a un ingrediente farmacéuticamente aceptable que se usa habitualmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de categorías de excipientes incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, estabilizantes, tensioactivos, cargas (diluyentes), espesantes. Un experto en la materia puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados anteriormente con respecto a las propiedades deseadas particulares.

Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidón natural, modificado o pregelatinizado, crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, sistemas disgregantes efervescentes y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (PVP), copovidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales o cualquier combinación de las mismas.

Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón, celulosa microcristalina, celulosa, lactosa, sacarosa, xilitol, manitol, dextrinas, maltosa, polioles, fructosa, goma guar, sorbitol, hidróxido de magnesio, fosfato dicálcico y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos del lubricante incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, estearil fumarato de sodio y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de sustancia de deslizamiento incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, gel de sílice, sílice precipitada y cualquier combinación de los mismos.

Los tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, pero sin limitación, ésteres de sorbitano y polisorbatos (Span™, Tween™, TEGO™), poloxámero, lauril sulfato de sodio, Meglumina, poli(vinilpirrolidina), poliglicerol, polirricinoleato, poli(alcohol vinílico), emulsionantes Pickering y copolímeros de bloque.

El término "encapsulado" en la presente invención, cuando se refiere al PAF, significa que el PAF está dentro de la partícula (matriz) fabricada de o que comprende excipientes o está atrapado o incrustado altamente disperso y distribuido en la partícula hecha de o que comprende excipientes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tamaño de partícula" se refiere al diámetro de una partícula esférica (las partículas son preferentemente esféricas) o se refiere al diámetro equivalente de una partícula no esférica. "Diámetro equivalente" se refiere a la dimensión máxima de una partícula no esférica. Las mediciones del tamaño de partícula se realizan habitualmente mediante microscopía electrónica de barrido, microscopía electrónica de transmisión, microscopía óptica o dispersión de luz.

La expresión "que consiste esencialmente en", como se usa en el presente documento, está destinada a indicar una formulación que comprende los componentes, como se especifican, así como otros componentes en cantidades traza, en donde la presencia de los otros componentes no cambia las características esenciales de la materia objeto especificada.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método para la encapsulación industrial de un principio activo farmacéutico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El método para preparar partículas submicrométricas (1 y 800 nm) de al menos un principio activo farmacéutico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en micropartículas (1 y 100 µm) que comprenden excipientes, se caracteriza porque se realiza en una instalación que comprende:

- una unidad de inyección, que es un electronebulizador,
- una unidad de secado, que se dispone después de la unidad de inyección, y
- una unidad de recogida, dispuesta después de la unidad de secado.

El método comprende las siguientes fases:

a) preparar una emulsión que comprende:

- 5 - al menos un principio activo farmacéutico (PAF) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha de encapsular,
- uno o más excipientes
- al menos dos disolventes no miscibles, parcialmente miscibles o dos disolventes miscibles que mediante la solubilización del PAF o los excipientes se vuelven no miscibles o parcialmente miscibles;
- 10 b) formar gotitas a partir de la emulsión obtenida en la fase (a) en presencia de un flujo de gas de inyección aplicando una tensión entre 5 kV y 15 kV a la solución y flujo de gas de inyección a la salida de la unidad de inyección;
- c) secar las gotitas obtenidas en la fase (b) en la unidad de secado a una temperatura controlada entre 1 y 45 °C para obtener micropartículas; y
- 15 d) recoger las micropartículas obtenidas en la etapa (c) por medio de la unidad de recogida, que es un colector ciclónico.

Los disolventes pueden ser polares o no polares. Los disolventes no polares (por ejemplo, orgánicos o de base oleosa) son inmiscibles, parcialmente miscibles o miscibles con el disolvente polar, a condición de que los disolventes miscibles se vuelvan inmiscibles o parcialmente miscibles debido a la presencia del PAF o de los excipientes. Los disolventes preferidos para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, agua, alcohol (preferentemente etanol o isopropanol), tolueno, acetato de etilo, acetona, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), disolventes eutécticos profundos, disolventes eutécticos profundos naturales, otros disolventes orgánicos e inorgánicos, y combinaciones de los mismos seleccionados en función de su inercia química y su poder de solubilidad/dispersabilidad suficiente para el soluto.

Una diversidad de tipos de emulsiones es adecuada para su uso con la presente invención. Por ejemplo, aceite en agua (O/W), agua en aceite (W/O), agua en aceite en agua (W/O/W), aceite en agua en aceite (O/W/O), aceite en aceite (O/O) y emulsiones Pickering.

La expresión "emulsión Pickering" se refiere a una emulsión que está estabilizada por partículas sólidas (por ejemplo, hidroxipatita, sílice, arcilla, nanopartículas magnéticas) que se adsorbe sobre la interfaz entre las dos fases.

El tamaño de las gotitas (micelas de emulsión) obtenidas en la etapa a) puede depender de la velocidad de agitación o del grado de homogeneización del emulsionante y de la concentración del disolvente o de los solutos. Generalmente, un mayor grado de homogeneización, concentraciones más elevadas tienden a producir gotitas o micelas más pequeñas. El emulsionante es preferentemente un dispersante, bocina ultrasónica, microfluidizador, mezclador estático, molino coloidal, molino de energía fluida, mezclador de turbina o una técnica de emulsificación espontánea.

En una realización preferida de la invención, el excipiente utilizado en la etapa a) comprende un tensioactivo. El tensioactivo es útil para extender la estabilidad de la emulsión. También son muy utilizados para evitar aglomeraciones de las partículas del PAF.

La etapa b) de formación de gotitas se realiza aplicando una tensión comprendida entre 5 kV y 15 kV a la emulsión y flujo de gas de inyección a la salida de la unidad de inyección.

En una realización preferida de la invención, la etapa b) de formación de gotitas se realiza aplicando una tensión en corriente alterna.

Este método permite obtener un principio activo farmacéutico (PAF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de partículas submicrométricas encapsuladas dentro de micropartículas que comprenden excipientes.

La mezcla resultante del PAF atrapado en las micropartículas con excipientes adicionales se usa para la forma farmacéutica final fabricada mediante cualquiera de los procesos farmacéuticos convencionales. Estos procesos pueden comprender un proceso de compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo u otros.

Las formulaciones propuestas pueden granularse en seco o granularse en húmedo, o las combinaciones (combinaciones formadas por micropartículas que encapsulan el PAF y excipientes adicionales) pueden comprimirse directamente en comprimidos, cargarse en cápsulas o sobrecitos.

Para productos farmacéuticos, el tipo de procesamiento utilizado con frecuencia depende de las propiedades del fármaco, los excipientes elegidos y la forma farmacéutica, por ejemplo, tamaño de partícula, compatibilidad de combinación, densidad y fluidez.

En una realización, la invención abarca un método de fabricación de comprimidos o cápsulas mediante granulación en húmedo que comprende: proporcionar una mezcla de PAF encapsulada (micropartículas que encapsulan el PAF),

al menos un diluyente, aglutinante y líquido de granulación; mezclar la mezcla para obtener un granulado húmedo; secar el granulado húmedo para obtener un granulado seco; y moler el granulado seco. El método puede comprender además combinar los gránulos secos con uno o más excipientes adicionales, añadiendo al menos un lubricante. Los gránulos resultantes pueden encapsularse posteriormente en cápsulas, comprimirse en comprimidos o cargarse en sobrecitos para formar formas farmacéuticas orales sólidas o líquidas. Los comprimidos también pueden estar recubiertos.

Existen ventajas económicas en la compresión en seco de formulaciones sobre la granulación en húmedo, porque la compresión en seco requiere menos equipo, menor consumo de energía, menos tiempo y menos trabajo. Además, la compresión en seco evita el uso de disolventes orgánicos durante la preparación de las formulaciones.

Un método adicional de la fabricación del producto terminado es el proceso de granulación en seco. Este método de fabricación una formulación comprende proporcionar una mezcla de PAF encapsulado, al menos un diluyente, aglutinante, disgregante; mezclar la mezcla para obtener una mezcla homogénea; opcionalmente añadir al menos un lubricante a la mezcla homogénea; y comprimir en seco la mezcla homogénea en la formulación. La formulación puede estar en forma de un comprimido, un precomprimido o un compacto. El método puede comprender además moler el precomprimido o compacto en un granulado, añadir al menos un lubricante al granulado molido y comprimir el granulado molido en comprimidos, encapsular en cápsulas o cargar en sobrecitos para formar formas farmacéuticas oral sólidas o líquidas.

El método alternativo para preparar los comprimidos o cápsulas es mediante compresión directa de formulaciones secas en comprimidos o cargándolos en cápsulas o sobrecitos. La compresión en seco, sin embargo, generalmente se limita a aquellas circunstancias en las que el principio activo tiene características físicas adecuadas para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables. Estas características físicas incluyen, pero sin limitación, buenas propiedades de fluidez y compresibilidad. El PAF encapsulado fabricado mediante la invención, sería adecuado para el proceso de compresión directa o carga directa, también pueden ser aplicables otros procesos de fabricación para dicho PAF encapsulado.

La presente divulgación se refiere a una instalación de encapsulación (que no se reivindica en la presente invención), preferentemente comprende al menos:

- una unidad de inyección que tiene al menos:
 - una entrada para una emulsión;
 - una entrada para gas de inyección; y
 - una salida para gotitas a través de la cual se liberan gotitas de emulsión pulverizadas,
- una unidad de secado dispuesta después de la unidad de inyección y que comprende al menos:
 - una entrada para el gas de secado;
 - una entrada para gotitas;
 - un receptáculo longitudinal a través del cual se mueven las gotitas con el gas de secado hasta que se evapora el disolvente de las gotitas, formando micropartículas; y
 - al menos una salida para micropartículas y gas de secado a través de la que se liberan del receptáculo las micropartículas y el gas de secado que arrastra consigo el disolvente evaporado;
- una unidad de recogida dispuesta después de la unidad de secado, que se configura para separar las micropartículas generadas del gas de secado.

La instalación permite fabricar cantidades industriales de microcápsulas para mantener o aumentar la protección (protección del PAF dentro de la microcápsula), proporcionadas mediante otras técnicas de baja producción, tales como electronebulización y enfoque de flujo.

La unidad de inyección comprende un inyector, en cuya entrada se introduce una emulsión que comprende el PAF (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que ha de encapsularse, el material encapsulante (excipientes), disolventes y aditivos necesarios (por ejemplo, normalmente tensioactivos, espesantes o emulsionantes Pickering). A lo largo de la memoria descriptiva, cuando se hace referencia a la emulsión (mezcla de líquidos inmiscibles) que ha de inyectarse.

La unidad de inyección proyecta gotitas cuyo tamaño puede enfocarse o controlarse de manera más eficiente a través de la aplicación de un campo eléctrico en la salida del inyector (en esta realización de ejemplo, la unidad de inyección puede ser un electronebulizador). Con este fin, en una realización de ejemplo, la unidad de inyección comprende un electrodo, normalmente circular, que se dispone a la salida del inyector.

En el caso en que la unidad de inyección comprenda un campo eléctrico a la salida del inyector, la emulsión se carga eléctricamente durante la pulverización tras penetrar dicho campo eléctrico que se genera aplicando tensión elevada,

tanto en corriente alterna (CA) como en corriente continua (CC). Añadir el campo eléctrico permite un mejor control sobre el tamaño y la monodispersidad de los tamaños de las gotitas generadas en la unidad del inyector. Puesto que los PAF se encapsularán y no se aplicará aire caliente para el secado, las gotitas generadas deben ser muy pequeñas con el fin de reducir los tiempos de secado posteriores.

5 En esta instalación no se aplica aire caliente a la salida del inyector de la unidad de inyección. Por lo tanto, se consiguen mejores resultados de estabilidad y protección en términos de encapsulación de PAF. Es un proceso continuo que se ejecuta en una única etapa en condiciones controladas, normalmente de temperatura ambiente.

10 La unidad de inyección comprende un inyector de tipo nebulizador, pulverizador o aerosol, incluyendo dispositivos neumáticos, dispositivos piezoeléctricos, dispositivos ultrasónicos, dispositivos vibratorios, etc. En una realización de la presente invención, la unidad de inyección comprende un nebulizador neumático del tipo que comprende una entrada para una emulsión líquida y dos entradas para gas de inyección. En esta realización de ejemplo, la unidad de inyección comprende dos entradas para el gas de inyección, de las cuales una entrada para gas de inyección se
15 dispone coaxialmente a la entrada de emulsión y una entrada adicional para gas de inyección se dispone con un cierto grado de inclinación a la entrada de emulsión.

Es decir, una de las entradas para gas de inyección se dispone de manera que el flujo de gas de inyección se proyecte en dirección coaxial al flujo de la emulsión, como en cualquier nebulizador, y la otra entrada se dispone de manera
20 que el flujo de gas de inyección se proyecte en un cierto ángulo con respecto al flujo de emulsión, impactando contra el flujo del chorro de líquido. Esto permite una mayor reducción del tamaño de la gota. En este caso, la instalación podrá usarse con un flujo de gas que puede ser aire, nitrógeno u otro gas y mezclas de los mismos. Por ejemplo, se usaría un gas inerte para trabajar en una atmósfera protectora o cuando se usa un disolvente inflamable.

25 Como se ha descrito, la unidad de inyección proyecta gotitas cuyo tamaño depende del tipo de inyector, específicamente en el caso preferido en el que la unidad de inyección comprende un nebulizador tal como el descrito, el tamaño depende del caudal de una corriente de emulsión, del caudal de una corriente de gas de inyección y de las propiedades de la emulsión, principalmente la tensión superficial, la conductividad y la viscosidad.

30 De manera adicional, la presente invención propone el uso de un campo eléctrico externo para un mayor control del tamaño de las gotitas y su monodispersidad. Para este objetivo, en una realización de ejemplo, la unidad de inyección comprende un electrodo, normalmente circular, dispuesto justo en la salida del inyector. El líquido, durante la pulverización, se carga eléctricamente tras penetrar dicho electrodo, que funciona a tensión elevada, tanto en corriente
35 continua como alterna.

En la unidad de secado, las gotitas formadas en la unidad de inyección se secan a temperatura controlada. Durante el movimiento de las gotitas a través de la unidad de secado, el disolvente se evapora de la emulsión con la que se han formado las microcápsulas. Después de circular completamente por la unidad de secado, el disolvente se evapora por completo, dando lugar a las microcápsulas deseadas que posteriormente son recogidas por la unidad de recogida.
40 Cabe señalar que la unidad puede secarse y encapsularse a una temperatura controlada, normalmente a temperatura ambiente o inferior a la ambiental, sin necesidad de aplicar calor a temperatura elevada para vaporizar el disolvente. En el caso en que se use un PAF a temperatura ambiente, la instalación y el método permiten trabajar a temperatura inferior a la ambiental, tal como, por ejemplo, 5 °C.

45 La unidad de secado comprende un receptáculo. La unidad de inyección y una entrada de gas de secado se encuentran en un extremo de dicho receptáculo. La unidad de recogida está en el extremo opuesto. El gas de secado se introduce en la unidad de secado a temperatura controlada. El gas de secado puede ser aire, nitrógeno u otro gas y mezclas de los mismos.

50 La disposición de la unidad de secado con respecto a la unidad de inyección puede ser tanto coaxial a la misma como en cualquier ángulo de inclinación entre ellas. La presente invención propone preferentemente una disposición coaxial. El gas de secado se introduce en la unidad de secado a temperatura controlada, normalmente a temperatura ambiente. Puesto que el gas de secado se introduce en la unidad de secado en una dirección determinada, arrastra consigo las gotitas generadas en la unidad de inyección. A medida que circula a través de la unidad de secado, el disolvente de
55 las gotitas se evapora, dando lugar de este modo a las microcápsulas deseadas.

La geometría del dispositivo de secado en principio puede ser cualquiera que permita un tiempo de residencia adecuado para secar las gotas. Una geometría óptima sería un cilindro con una sección transversal circular variable, con una sección transversal creciente desde la entrada hasta la salida. Esto permite un mayor arrastre en el área en
60 la que las gotitas son más grandes y esto permite un mayor tiempo de residencia durante una cierta longitud.

En otra realización de ejemplo, la instalación comprende una unidad de secado que comprende una entrada secundaria, dispuesta perpendicularmente a su eje longitudinal. Estas unidades de secado comprenden un manguito y un flujo de gas secundario. Este flujo de gas secundario se inyecta en una dirección perpendicular a la superficie de la unidad de secado a través de orificios o poros dispuestos en la superficie de la unidad de secado. Esto permite
65 reducir la pérdida de material por adhesión a las paredes de la unidad de secado. El gas secundario puede ser aire,

nitrógeno u otro gas y mezclas de los mismos.

El flujo de gas de secado debe ser suficiente para retirar todo el disolvente inyectado de la unidad de inyección.

- 5 Es decir, si, por ejemplo, se usa aire del exterior de la instalación como gas de secado y el método se realiza en un día lluvioso, con un alto grado de humedad, la cantidad de gas de secado necesaria para evaporar un volumen fijo de disolvente será mayor que si el método se realiza en un día seco (puesto que el aire exterior tendrá una humedad relativa más baja).
- 10 Análogamente, se selecciona un tamaño de sección transversal de unidad de secado más pequeño, que generalmente tiene una configuración cilíndrica, al querer conseguir un mayor arrastre y recogida de micropartículas. Esto se debe a que si se mantiene el caudal de gas de secado y se reduce la sección transversal de la unidad de secado, aumenta la velocidad de arrastre por el interior de dicha unidad de secado.
- 15 Además, cabe señalar que las velocidades más altas del gas (obtenidas, por ejemplo, disminuyendo el tamaño de la sección transversal de la unidad de secado como se ha explicado anteriormente) dan lugar a tiempos de residencia más cortos y, por lo tanto, tiempos de secado más cortos. Esto podría dificultar el secado de micropartículas más grandes.
- 20 Por lo tanto, la instalación se diseña para que tenga una emulsión de compromiso específica en la que se optimiza la velocidad de arrastre y el tiempo de residencia de cada emulsión. La instalación se diseñará manteniendo dimensiones de compromiso para optimizar la velocidad de arrastre y el tiempo de secado de acuerdo con la emulsión utilizada para la encapsulación. El tiempo de secado también se llama tiempo de residencia, puesto que se refiere al tiempo durante el cual las gotitas permanecen en la unidad de secado.
- 25 El diseño de la unidad de secado depende del disolvente utilizado y del PAF que ha de encapsularse, puesto que ambos factores influyen fuertemente en el tamaño de la gota generada por la unidad de inyección y la cinética de evaporación de la misma. Los diámetros y longitudes óptimos de la unidad de secado que permiten velocidades y tiempos de residencia óptimos para, por ejemplo, una instalación con un rendimiento de fabricación de aproximadamente 1 kg/h de producto seco o encapsulado normalmente varía, pero sin limitación, entre 2 y 200 cm de diámetro y entre 20 cm y 20 m de longitud, respectivamente. Las instalaciones industriales más grandes pueden usar diámetros y longitudes previsiblemente mayores.
- 30 La instalación propuesta es, por lo tanto, óptima para el uso industrial debido a su alto rendimiento y permite realizar el método de obtención de microcápsulas de PAF de forma continua y en una única etapa.
- 35 Con el objetivo de controlar más eficientemente la evaporación del disolvente, la instalación, más específicamente la unidad de secado, puede funcionar a diferentes presiones, incluso en el vacío.
- 40 La unidad de recogida permite la separación eficiente de las microcápsulas generadas a partir del gas de secado. La unidad de recogida puede comprender al menos un dispositivo de separación ciclónica, separación centrífuga o filtración, con o sin carga electrostática. La unidad de recogida es preferentemente un colector de filtro de cartucho o un colector ciclónico. En una realización de ejemplo, la unidad de recogida comprende un colector ciclónico y un filtro de cartucho dispuestos en serie. Esto hace posible recoger micropartículas grandes en el colector ciclónico y micropartículas más pequeñas en el colector de filtro de cartucho.
- 45 En el caso de usar un disolvente inflamable, preferentemente se usarán gases inertes, normalmente nitrógeno, y la instalación en la que se realice el método deberá estar fabricada con materiales y unidades clasificados ATEX, que comprenden dispositivos de ventilación y supresión.
- 50 En el caso de que el dispositivo se use para obtener un producto seco o encapsulado aséptico, el gas de inyección y el gas de secado deben filtrarse, normalmente haciéndolos pasar a través de un filtro HEPA H14 o similar, o deben esterilizarse, normalmente por medio de la exposición a la luz ultravioleta, óxido de etileno, radiación, etc., o una combinación de los mismos. En este caso, tanto la preparación de la emulsión como la manipulación del producto recogido se realizan en una instalación estéril de sala limpia o similar.
- 55 Análogamente, en una realización preferida, la unidad de recogida comprende un dispositivo de condensación de disolvente, dispuesto a la salida del gas de secado, corriente abajo de la unidad de recogida. En otra realización de ejemplo, el gas de secado recogido en dicha salida de gas de secado se hace recircular para reabastecer la unidad de inyección y/o la unidad de secado. Normalmente, la recuperación del disolvente o el reabastecimiento en circuito cerrado del mismo es de especial interés cuando el disolvente o gas de secado utilizado es caro o por motivos de seguridad o esterilidad. La instalación también puede incluir un dispositivo de presecado del gas entrante para facilitar el secado de las gotitas o la recirculación en circuito cerrado de las mismas. Este caso es una realización preferida cuando el gas de secado es aire ambiental.
- 60 Resumiendo, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que contiene un principio activo
- 65

farmacéutico que tiene una solubilidad y una suprabiodisponibilidad mejoradas. En tal caso, puede administrarse una concentración de dosis más baja.

Las partículas de tamaño submicrométrico de un fármaco no soluble en agua (PAF) pueden obtenerse en una forma sólida libre de aglomeración que después puede usarse para obtener el producto terminado, en el que, en virtud del tamaño pequeño de las partículas de fármaco dentro del producto, puede conseguirse una mejor biodisponibilidad.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. En la puesta en práctica de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, el término "comprender" y sus variaciones no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo ilustrativo y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

Figuras

FIG. 1. 1a. Muestra una realización de ejemplo de la instalación para la encapsulación industrial de un PAF (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en donde se puede ver la unidad de inyección (1), la unidad de secado (2) y la unidad de recogida (3). 1b. Muestra otra realización de ejemplo de la instalación para encapsulación industrial de un PAF (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que comprende un circuito eléctrico (9) dispuesto en la salida (14) de gotitas de la unidad de inyección (1).

FIG. 2. Muestra las imágenes de MEB de micropartículas de HPMC-valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador del ejemplo 1.

FIG. 3: Muestra las imágenes de MET de partículas de valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador, después de disolver el polímero en agua fría en el ejemplo 1.

FIG. 4. Muestra las imágenes de MEB de micropartículas de HPMC-valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador del ejemplo 2.

FIG. 5. Muestra las imágenes de MET de partículas de valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador, después de disolver el polímero en agua fría en el ejemplo 2.

FIG. 6. Muestra las imágenes de MEB de micropartículas de HPMC-valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador del ejemplo 3.

FIG. 7. Muestra imágenes de MET de partículas de valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador, después de disolver el polímero en agua desionizada fría en el ejemplo 3.

FIG. 8. Muestra imágenes de MEB de micropartículas de HPMC-valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador del ejemplo 4.

FIG. 9. Muestra imágenes de MET de partículas de valsartán obtenidas mediante el electro-nebulizador, después de disolver el polímero en agua desionizada fría en el ejemplo 4.

Ejemplos

Como se muestra en la FIG. 1, la instalación (que no se reivindica en la presente invención) para realizar un método de encapsulación de un PAF comprende al menos:

- una unidad de inyección (1) que comprende al menos un inyector con al menos una entrada para una emulsión (6) (que ya incluye valsartán que ha de encapsularse, el material encapsulante en el caso de que se use para un proceso de encapsulación, un disolvente y los aditivos necesarios), una entrada para el gas de inyección (8) y una salida para gotitas (14) de la emulsión que sale pulverizada en gotitas;
- una unidad de secado (2) dispuesta después de la unidad de inyección (1) y que comprende al menos una entrada (7) de gas de secado y una entrada para las gotitas (11) que salen de la unidad de inyección (1); y que comprende un receptáculo longitudinal (12) que tiene preferentemente una configuración cilíndrica, y que está dispuesto con su dirección longitudinal horizontal y que tiene una longitud suficiente para permitir la evaporación de todo el disolvente de las gotitas; y tiene una salida (13) de micropartículas y gas de secado a través de la cual pasan las micropartículas (que son las gotitas sin el disolvente, que se ha evaporado durante su circulación a través de la unidad de secado);
- una unidad de recogida (3) dispuesta después de la unidad de secado, que se configura para separar las micropartículas generadas del gas de secado (arrastra el disolvente que se ha evaporado en la unidad de secado)

y comprende una salida para dichas micropartículas generadas (4) y una salida para el gas de secado (5).

En una realización de ejemplo de la invención, la unidad de recogida comprende además un dispositivo (10) de condensación de disolvente, dispuesto en la salida (5) de gas de secado, corriente abajo de la unidad de recogida (3).

5 En otra realización de ejemplo, la instalación puede comprender un dispositivo de recirculación de gas de secado que permite redirigir el gas de secado hacia la unidad de inyección (1) y/o la unidad de secado (2).

En una realización de ejemplo, el inyector de la unidad de inyección es un nebulizador que consiste en un pulverizador tal como el descrito anteriormente. El caudal de gas de inyección, en una realización de ejemplo, es de entre 1 y 10 500 l/min. El caudal del líquido inyectado, que está en forma de solución, varía preferentemente entre 1 ml/h y 50 l/h.

En una realización de ejemplo, la instalación comprende adicionalmente un circuito eléctrico de alta tensión (9) a la salida de la unidad de inyección (1). La tensión utilizada en el circuito depende del caudal de la emulsión inyectada y varía entre 100 V y 500 kV. El efecto conseguido es el de cargar la emulsión, centrar el haz de gotitas y colaborar en 15 la formación de las gotitas, mejorando el control sobre el tamaño de las mismas. También influye en la monodispersidad de las gotitas, puesto que genera una distribución de tamaño más homogénea. Una monodispersidad elevada puede ser esencial para el producto final, puesto que permite una mayor homogeneidad en la protección o liberación del PAF que se ha encapsulado y, por lo tanto, mayor control sobre el proceso de encapsulación.

20 En una realización de ejemplo, el caudal de gas de secado varía entre 10 y 100.000 m³/h.

Con este fin, en estos casos la instalación puede comprender adicionalmente un dispositivo de presecado del gas de secado para que dicho gas de secado introducido en dicha unidad sea más seco, aumentando de este modo el 25 rendimiento de la instalación. En aquellos casos en los que se usa etanol, isopropanol y otras soluciones no acuosas, el secado es más fácil porque el gas de secado, normalmente aire, no incluye un disolvente. Por lo tanto, el gas de secado está exento de etanol y, por lo tanto, no afecta a la velocidad de evaporación del etanol en la unidad de secado.

Con el fin de controlar más eficientemente la evaporación del disolvente en la instalación, la unidad de secado 30 comprende además, en una realización de ejemplo, un dispositivo de control de presión que permite trabajar a diferentes presiones, incluso en el vacío.

Preferentemente, la instalación se diseña para obtener un tamaño de micropartícula que varía entre 1 y 50 µm de diámetro. Para caudales de secado típicos de entre 10 y 100.000 m³/h, los diámetros y longitudes óptimos de la unidad 35 de secado varían entre 20 y 200 cm de diámetro y entre 20 cm y 20 m de longitud. En una realización de ejemplo que se detalla a continuación, la unidad de secado comprende un receptáculo cilíndrico de 60 cm de diámetro y 2 m de longitud con entradas y salidas con forma de cono.

40 **Ejemplo 1**

Micropartículas de HPMC-valsartán (el porcentaje de PAF en la partícula es del 30 % en peso)

En este ejemplo, se describe la producción de micropartículas de hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa (HPMC) 45 que contienen partículas de valsartán de tamaño submicrométrico, usando la técnica del electro-nebulizador, con un porcentaje de PAF en la partícula del 30 % en peso.

Preparación de emulsión:

En este caso, se usó una emulsión de aceite en agua (O/W), con una relación fase orgánica: fase acuosa de 30:70. 50 En una primera etapa, se prepara la fase acuosa de la emulsión. El polímero (HPMC) se disuelve en agua desionizada fría con una concentración de 20 mg/ml. Se añaden 10 mg/ml de TEGO (*éster de ácido graso de sorbitano TEGO® SML*) a esta mezcla. La fase orgánica de la emulsión consistía en 30 mg/ml de valsartán en cloroformo. La fase orgánica se añade lentamente sobre la fase acuosa y se agita en el ultraturrax durante 5 min a 17.000 rpm, seguido de 1 min de ultrasonidos para conseguir una distribución de tamaño homogénea de las micelas de la emulsión. Durante 55 la agitación, la emulsión se mantiene en un baño frío para evitar que aumente la temperatura de la emulsión.

Proceso de electronebulizador:

Una vez obtenida la emulsión, se usa inmediatamente para generar micropartículas mediante la tecnología de 60 electronebulizador. La emulsión se introduce en la cámara de secado por medio del equipo de inyección a un caudal de 10 ml/min. Este equipo de inyección cuenta con un electronebulizador para generar un aerosol de la emulsión y, por lo tanto, garantiza una evaporación adecuada del disolvente. Este electronebulizador funciona con un caudal de aire comprimido de 10 l/min y una tensión de 10 kV. Las gotas de aerosol se secan por medio de 85 m³/h de aire de proceso, en modo de corriente paralela y a temperatura ambiente. Las micropartículas secas se recogen en un ciclón.

Caracterización de las partículas:

La morfología de las micropartículas obtenidas se estudia mediante SEM. Las micropartículas de HPMC-valsartán tienen un tamaño medio de 4,1 μm ($\pm 2,0$). Se muestran en la FIG. 2.

- 5 Con el fin de observar la morfología del fármaco dentro de la micropartícula de HPMC, el polímero (HPMC) se disolvió en agua desionizada fría y la morfología del fármaco se estudia mediante Microscopía Electrónica de Transmisión (MET). El fármaco presenta una forma de aguja de tamaño submicrométrico, mostrada en la FIG. 3.

- 10 Las partículas de Valsartán encapsuladas obtenidas se usan para la fabricación del producto terminado mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales.

Ejemplo 2.

Micropartículas de HPMC-valsartán (el porcentaje de PAF en la partícula es del 63 % en peso)

- 15 En este ejemplo, se describe la encapsulación de valsartán en HPMC, usando la técnica del electro-nebulizador, con un porcentaje de PAF en la partícula del 63 % en peso.

Preparación de emulsión:

- 20 Se usó una emulsión de aceite en agua (O/W), con una relación fase orgánica: fase acuosa de 30:70. En una primera etapa, se prepara la fase acuosa de la emulsión. El polímero se disuelve en agua desionizada fría con una concentración de 20 mg/ml. Se disuelven 10 mg/ml de TEGO (*éster de ácido graso de sorbitano TEGO® SML*) en esta mezcla. La fase orgánica de la emulsión consistió en 120 mg/ml de valsartán en etanol al 85 %. La fase orgánica se
25 añade lentamente sobre la fase acuosa y se agita en el ultraturrax durante 5 min a 17.000 rpm, seguido de 1 min de ultrasonidos para conseguir una distribución de tamaño homogénea de las micelas de la emulsión. Durante la agitación, la emulsión se mantiene en un baño frío para evitar que aumente la temperatura de la emulsión.

Proceso de electronebulizador:

- 30 Una vez obtenida la emulsión, se usa inmediatamente para generar micropartículas mediante el método de electronebulizador. La emulsión se introduce en la cámara de secado por medio del equipo de inyección a un caudal de 10 ml/min. Este equipo de inyección cuenta con un electronebulizador para generar un aerosol de la emulsión y, por lo tanto, garantizar una evaporación adecuada del disolvente. Este electronebulizador funciona con un caudal de
35 aire comprimido de 10 l/min y una tensión de 10 kV. Las gotitas de aerosol se secan por medio de 85 m³/h de aire de proceso en modo de corriente paralela a temperatura ambiente. Las micropartículas secas se recogen en un ciclón.

Caracterización de las partículas:

- 40 La morfología de las micropartículas obtenidas se estudia mediante SEM. Las micropartículas de HPMC-valsartán son esferas con un tamaño medio de 5,0 μm ($\pm 4,1$). Se muestran en la FIG. 4.

- 45 Con el fin de observar la morfología del fármaco dentro de la micropartícula de HPMC, el polímero se disolvió en agua desionizada fría y la morfología del fármaco se observa mediante TEM. El fármaco presenta una forma de aguja de tamaño submicrométrico que se muestra en la FIG. 5.

Las partículas de Valsartán encapsuladas obtenidas se usan para la fabricación del producto terminado mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales. Las formulaciones farmacéuticas finales están en forma de un comprimido, granulado, polvo, cápsula u otro.

- 50 Ejemplo de una composición farmacéutica:

- a) 111 mg de valsartán encapsulado (micropartículas de HPMC que encapsulan valsartán)
b) 40 mg de celulosa microcristalina
55 c) 4 mg de dióxido de silicio coloidal
d) 1 mg de lauril sulfato de sodio
e) 1,6 mg de estearato de magnesio
f) Opadry® Blanco 5 mg

- 60 Se preparó una mezcla de valsartán encapsulado, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio con las cantidades mencionadas anteriormente. La mezcla se combinó durante 20 minutos. Se tamizó estearato de magnesio y se añadió a la mezcla combinada y se combinó durante 5 minutos más. Después de eso, la mezcla se comprimó en comprimidos usando una prensa de comprimidos Fette para tener una dureza adecuada y una friabilidad inferior al 1,0 %. Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con la mezcla de recubrimiento Opadry lista para
65 usar.

Ejemplo 3.**Micropartículas de HPMC-valsartán** (el porcentaje de PAF en la partícula es del 82 % en peso)

- 5 En este ejemplo, se describe la encapsulación de valsartán en HPMC, usando el electronebulizador, con un porcentaje de PAF en la partícula del 82 % en peso.

Preparación de emulsión:

- 10 En este caso, se usó una emulsión de aceite en agua (O/W), con una relación fase orgánica: fase acuosa es de 30:70. En una primera etapa, se prepara la fase acuosa de la emulsión. El polímero con una concentración de 10 mg/ml se disolvió en agua desionizada fría. Se disuelven 1 mg/ml de TEGO (*éster de ácido graso de sorbitano TEGO® SML*) en esta mezcla. La fase orgánica de la emulsión consistió en 120 mg/ml de valsartán en etanol al 85 %. La fase orgánica se añade lentamente sobre la fase acuosa y se agita en el ultraturrax durante 5 min a 17.000 rpm, seguido de 1 min de ultrasonidos para conseguir una distribución de tamaño homogénea de las micelas de la emulsión. Durante la agitación, la emulsión se mantiene en un baño frío, para evitar que aumente la temperatura de la emulsión.

Proceso de electronebulizador:

- 20 Una vez obtenida la emulsión, se usa inmediatamente para generar micropartículas mediante el método de electronebulizador. La emulsión se introduce en la cámara de secado por medio del equipo de inyección a un caudal de 10 ml/min. Este equipo de inyección cuenta con un electronebulizador para generar un aerosol de la emulsión y, por lo tanto, garantizar una evaporación adecuada del disolvente. Este electronebulizador funciona con un caudal de aire comprimido de 10 l/min y una tensión de 10 kV. Las gotitas de aerosol se secan por medio de 85 m³/h de aire de proceso en modo de corriente paralela a temperatura ambiente. Las micropartículas secas se recogen en un ciclón.

Caracterización de las partículas:

- 30 La morfología de las micropartículas obtenidas se estudia mediante SEM. Las micropartículas de HPMC-valsartán son esferas con un tamaño medio de 6,1 µm (±3,3). Se muestran en la FIG. 6.

- 35 Con el fin de observar la morfología del fármaco dentro de la micropartícula de HPMC, el polímero se disolvió en agua desionizada fría y la morfología del fármaco se observa mediante TEM. El fármaco muestra una forma de aguja de tamaño submicrométrico, que se muestra en la FIG. 7.

Las partículas de Valsartán encapsuladas obtenidas se usan para la fabricación del producto terminado mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales.

Ejemplo 4.**Micropartículas de HPMC-valsartán** (el porcentaje de PAF en la partícula es del 71 % en peso)

En este ejemplo, se describe la encapsulación de valsartán en HPMC, usando el electronebulizador, con un porcentaje de PAF en la partícula del 71 % en peso.

Preparación de emulsión:

- 50 En este caso, se usó una emulsión de aceite en agua (O/W), con una relación fase orgánica: fase acuosa de 30:70. En una primera etapa, se prepara la fase acuosa de la emulsión. El polímero con una concentración de 20 mg/ml se disolvió en agua desionizada fría. Se disuelven 1 mg/ml de TEGO (*éster de ácido graso de sorbitano TEGO® SML*) en esta mezcla. La fase orgánica de la emulsión consistió en 120 mg/ml de valsartán en etanol al 85 %. La fase orgánica se añade lentamente sobre la fase acuosa y se agita en el ultraturrax durante 5 min a 17.000 rpm, seguido de 1 min de ultrasonidos para conseguir una distribución de tamaño homogénea de las micelas de la emulsión. Durante la agitación, la emulsión se mantiene en un baño frío para evitar que aumente la temperatura de la emulsión.

Proceso de electronebulizador:

- 60 Una vez obtenida la emulsión, se usa inmediatamente para generar micropartículas mediante el electronebulizador. La emulsión se introduce en la cámara de secado por medio del equipo de inyección a un caudal de 10 ml/min. Este equipo de inyección cuenta con un electronebulizador para generar un aerosol de la emulsión y, por lo tanto, garantiza una evaporación adecuada del disolvente. Este electronebulizador funciona con un caudal de aire comprimido de 10 l/min y una tensión de 10 kV. Las gotas del aerosol se secan por medio de 85 m³/h de aire de proceso, en modo de corriente paralela y a temperatura ambiente. Las micropartículas secas se recogen en un ciclón.

Caracterización de las partículas:

La morfología de las micropartículas obtenidas se estudia mediante SEM. Las micropartículas de HPMC-valsartán son esferas con un tamaño medio de 6,1 μm ($\pm 3,3$). Se muestran en la FIG. 8.

- 5 Con el fin de observar la morfología del fármaco dentro de las partículas dentro de la micropartícula de HPMC, el polímero se disolvió en agua desionizada fría y la morfología del fármaco se observa mediante TEM. El fármaco presenta una forma de aguja de tamaño submicrométrico, que se muestra en la FIG. 9.

- 10 Las partículas de Valsartán encapsuladas obtenidas se usan para la fabricación del producto terminado mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales.

Ejemplo 5.

Micropartículas de HPMC-acetato de abiraterona (el porcentaje de PAF en la partícula es del 63 % en peso)

- 15 En este ejemplo, se describe la encapsulación de acetato de abiraterona en HPMC, usando el electronebulizador, con un porcentaje de PAF en la partícula del 63 % en peso.

Preparación de emulsión:

- 20 Se usó una emulsión de aceite en agua (O/W), con una relación fase orgánica: fase acuosa de 30:70. En una primera etapa, se prepara la fase acuosa de la emulsión. El polímero se disuelve en agua desionizada fría con una concentración de 20 mg/ml. Se disuelven 10 mg/ml de TEGO (*éster de ácido graso de sorbitano TEGO® SML*) en esta mezcla. La fase orgánica de la emulsión consistió en 120 mg/ml de acetato de abiraterona en etanol al 85 %. La fase orgánica se añade lentamente sobre la fase acuosa y se agita en el ultraturrax durante 5 min a 17.000 rpm, seguido de 1 min de ultrasonidos para conseguir una distribución de tamaño homogénea de las micelas de la emulsión. Durante la agitación, la emulsión se mantiene en un baño frío para evitar que aumente la temperatura de la emulsión.

Proceso de electronebulizador:

- 30 Una vez obtenida la emulsión, se usa inmediatamente para generar micropartículas mediante el electronebulizador. La emulsión se introduce en la cámara de secado por medio del equipo de inyección a un caudal de 10 ml/min. Este equipo de inyección cuenta con un electronebulizador para generar un aerosol de la emulsión y, por lo tanto, garantiza una evaporación adecuada del disolvente. Este electronebulizador funciona con un caudal de aire comprimido de 10 l/min y una tensión de 10 kV. Las gotas del aerosol se secan por medio de 85 m³/h de aire de proceso, en modo de corriente paralela y a temperatura ambiente. Las micropartículas secas se recogen en un ciclón.

Producto terminado:

- 40 El comprimido se formuló como una forma farmacéutica tragable que es bioequivalente a dos comprimidos de 500 mg del producto de referencia Zytiga® o cuatro comprimidos de 250 mg de Zytiga®. Las concentraciones más pequeñas podrían producirse usando la formulación proporcional para comprimidos de acetato de abiraterona fabricados mediante la tecnología descrita en la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica **caracterizada por que** comprende:

5 al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene baja solubilidad acuosa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de partículas de un tamaño de entre 1 y 800 nm, en donde dichas partículas están encapsuladas dentro de una micropartícula grande de un tamaño de entre 1 y 100 µm formada por una matriz que comprende al menos un excipiente, en donde el principio activo farmacéutico que tiene baja solubilidad acuosa se selecciona del grupo de las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, en donde las
10 micropartículas de un tamaño de entre 1 y 100 µm que encapsulan partículas de un tamaño de entre 1 y 800 nm se preparan mediante el proceso descrito en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 y en donde cada micropartícula que encapsula el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende el 20-85 % en peso del PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el 15-80 % en peso de uno o más excipientes y
15 en donde la formulación farmacéutica comprende:

- a) el 10-85 % en peso de micropartículas que encapsulan el PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) el 15-90 % en peso de excipientes adicionales.

20 2. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el principio activo farmacéutico se selecciona de la lista que comprende: abiraterona, albendazol, axitinib, atovacuona, acetazolamida, atorvastatina de calcio, anfotericina, aceclofenaco, betametasona, candesartán cilexetilo, carbamazepina, carisoprodol, cefixima, ceritinib, crizotinib, celecoxib, cefalexina, clopidogrel, cefuroxima axetilo, danazol, dapsona, diclofenaco, dronabinol, etodolaco, etopósido, ezetimiba, fenofibrato, felodipino, furosemida,
25 griseofulvina, irbesartán, itraconazol, ibuprofeno, valsartán, ritonavir, paclitaxel, nilotinib, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, simvastatina, lamotrigina, lansoprazol, ketoconazol, troglitazona, nimesulida, loratadina, probucol, ubiquinona, ketoprofeno, tinidazol, mesalamina, metaxalona, loperamida, metilfenidato, metilprednisolona, micofenolato, nabumetona, mesilato de nelfinavir, HCl de piglitazona, piroxicam, rifabutina, rifampina, risperidona, ritonavir, tadalafilo, tacrolimus, telmisartán, vitamina D, vardenafilo, acetónido de triamcinolona, ofloxacino, nevirapina o combinaciones de los mismos.

3. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 comprende al menos un principio activo farmacéutico que tiene baja solubilidad acuosa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de partículas de un tamaño de entre 1 y 500 nm, en donde dichas partículas están encapsuladas dentro de una micropartícula grande de un tamaño de entre 1 y 20 µm formada por una matriz que comprende al menos un excipiente.

4. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los excipientes se seleccionan de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento, tensioactivos, espesantes o combinaciones de los mismos.

5. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los excipientes comprenden al menos un disgregante seleccionado de almidón natural, modificado o pregelatinizado, crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, sistemas disgregantes efervescentes o cualquier combinación de los mismos.

6. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en donde los excipientes comprenden al menos un aglutinante seleccionado de: almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, copovidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa o cualquier combinación de los mismos.

7. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde los excipientes comprenden al menos un diluyente seleccionado de: almidón, celulosa microcristalina, celulosa, lactosa, xilitol, manitol, maltosa, polioles, fructosa, goma guar, sorbitol, hidróxido de magnesio, fosfato dicálcico o cualquier combinación de los mismos.

8. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde los excipientes comprenden al menos un lubricante seleccionado de: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, estearil fumarato de sodio o cualquier combinación de los mismos.

9. Una formulación farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde los excipientes comprenden al menos una sustancia de deslizamiento seleccionada de: sílice coloidal, gel de sílice, sílice precipitada, talco o cualquier combinación de los mismos.

10. Un método para preparar partículas submicrométricas entre 1 y 800 nm de al menos un principio activo

farmacéutico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en micropartículas entre 1 y 100 µm que comprenden excipientes, **caracterizado por que** se realiza en una instalación que comprende:

- 5 - una unidad de inyección, que es un electronebulizador,
 - una unidad de secado, que se dispone después de la unidad de inyección, y
 - una unidad de recogida, dispuesta después de la unidad de secado,

dicho método comprende las siguientes fases:

- 10 a) preparación de una emulsión que comprende:

- al menos un principio activo farmacéutico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se ha de encapsular,
 - uno o más excipientes;
 15 - al menos dos disolventes no miscibles o parcialmente miscibles o dos disolventes miscibles que mediante la solubilización del PAF o los excipientes se vuelven no miscibles o parcialmente miscibles,

- b) formar gotitas a partir de la solución obtenida en la fase (a) en presencia de un flujo de gas de inyección aplicando una tensión entre 5 kV y 15 kV a la solución y flujo de gas de inyección a la salida de la unidad de inyección;
 20 c) secar las gotitas obtenidas en la fase (b) en la unidad de secado a una temperatura controlada entre 1 y 45 °C para obtener micropartículas; y
 d) recoger las micropartículas obtenidas en la etapa (c) mediante la unidad de recogida que es un colector ciclónico.

- 25 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el excipiente utilizado en la etapa a) comprende un tensioactivo para estabilizar la emulsión.

- 30 12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en donde los disolventes utilizados en la etapa a) se seleccionan de la lista que comprende: agua, alcohol, tolueno, acetato de etilo, acetona, cloruro de metileno, cloroformo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, disolventes eutécticos profundos, disolventes eutécticos profundos naturales y combinaciones de los mismos.

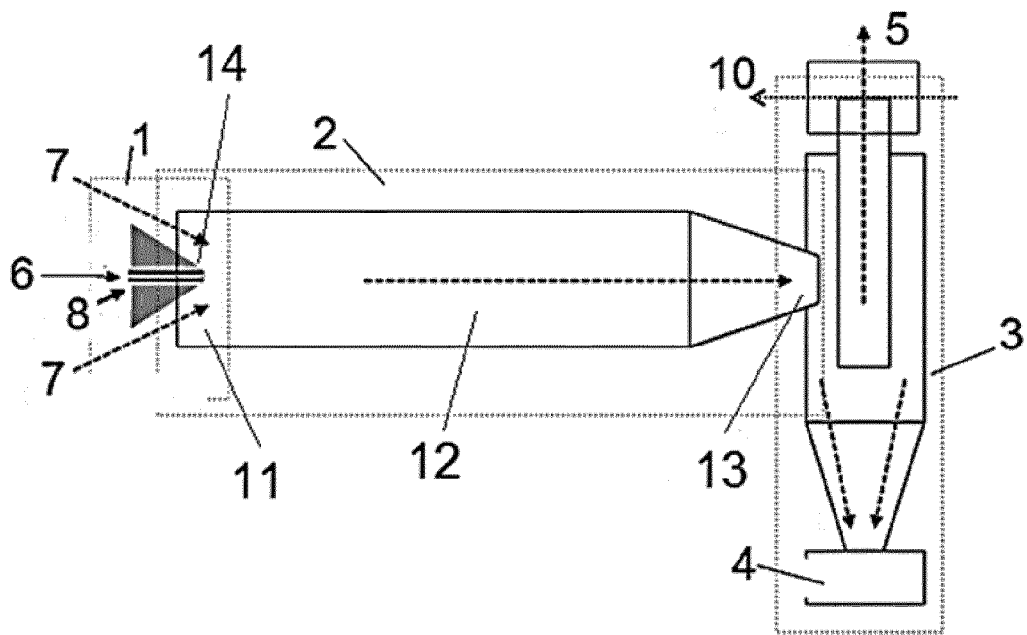


FIG. 1a

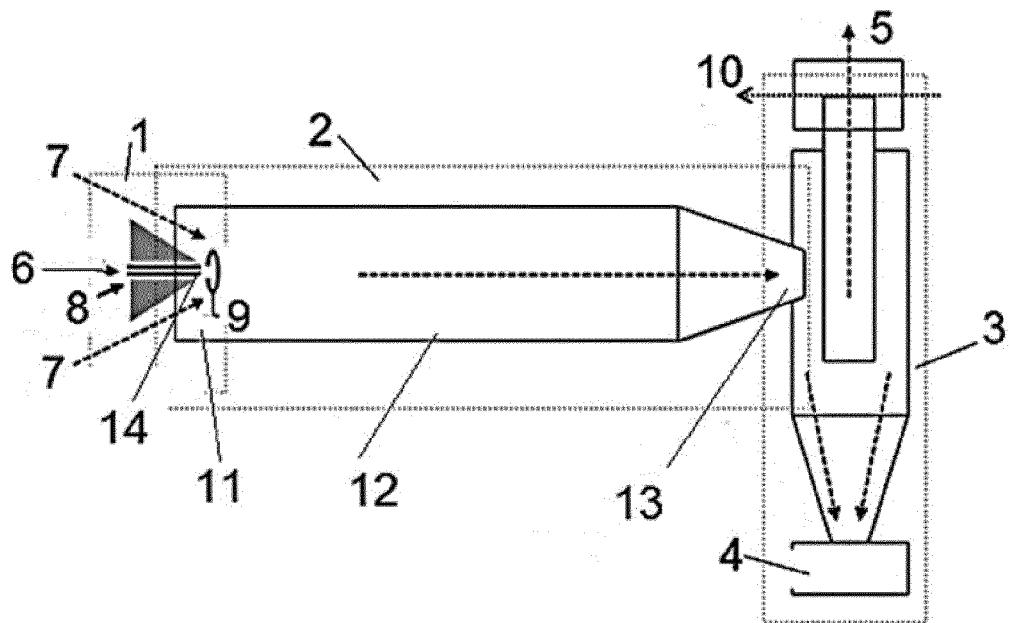


FIG. 1b

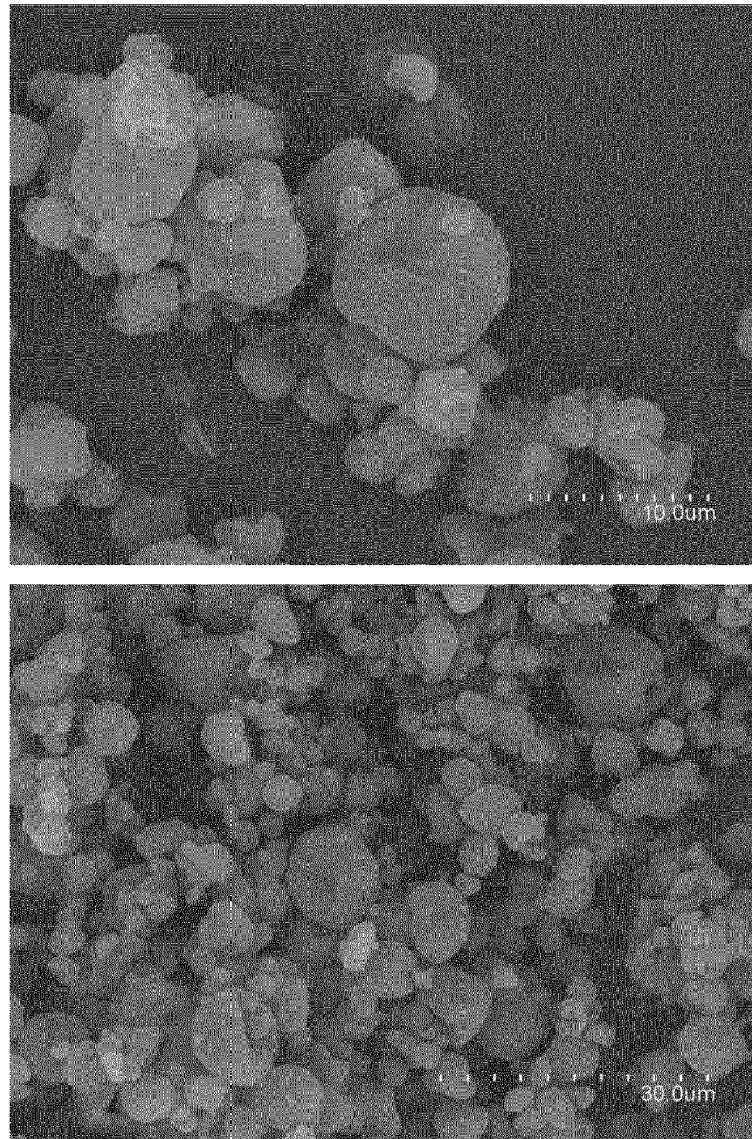


FIG. 2

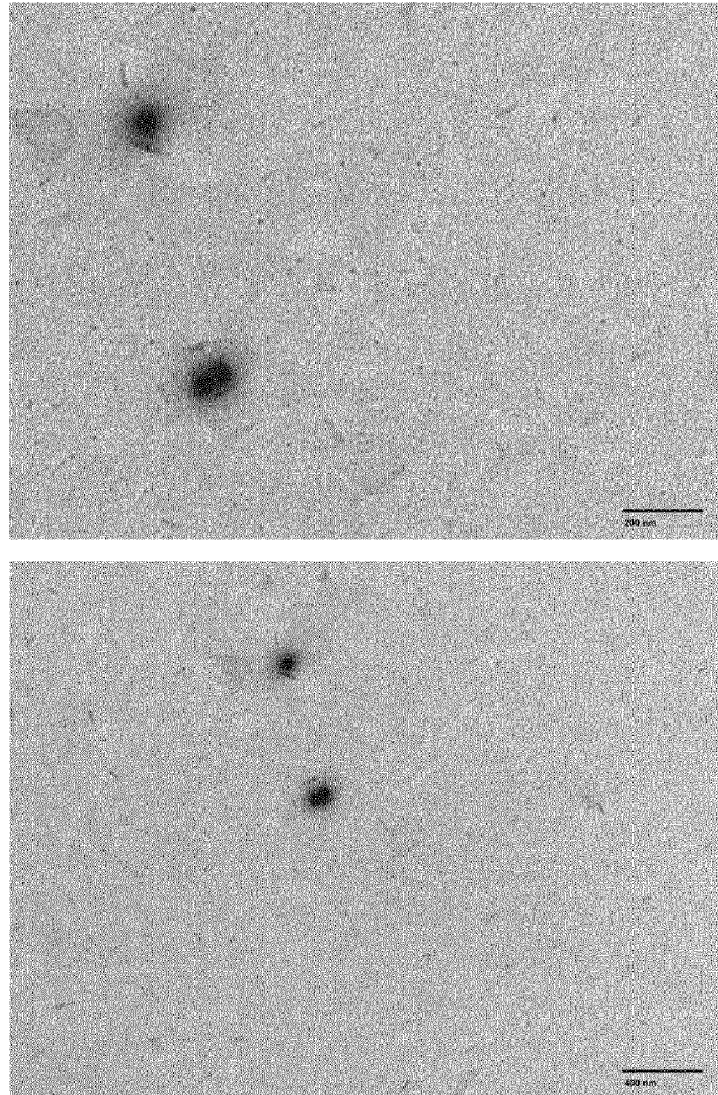


FIG. 3

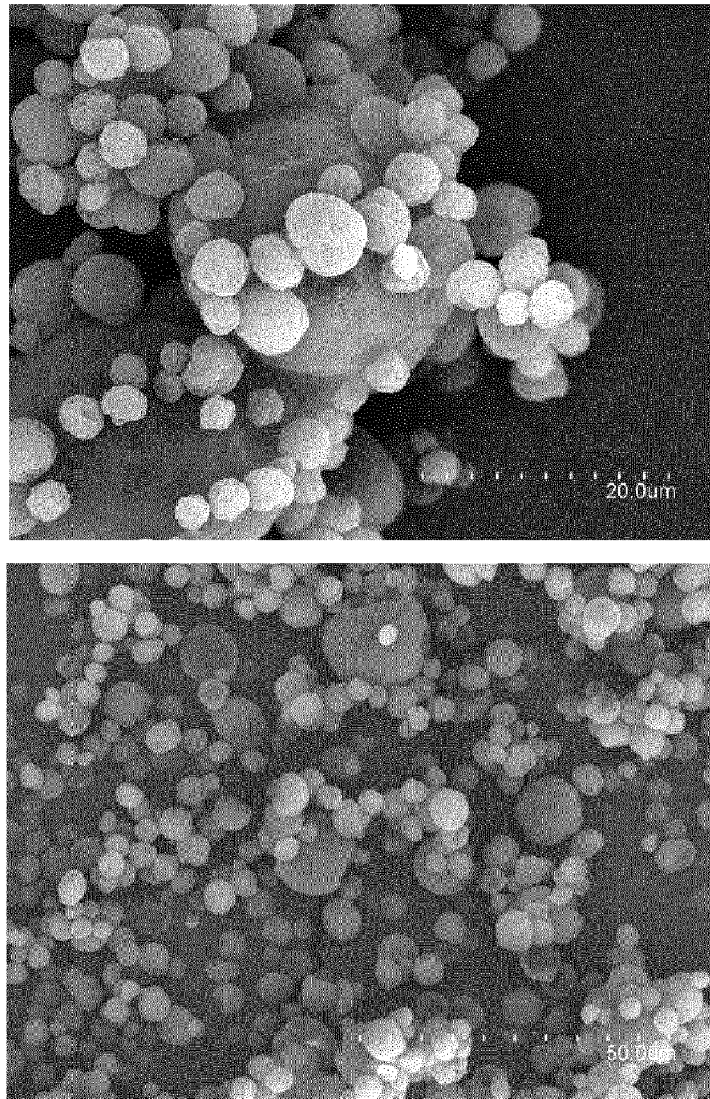


FIG. 4

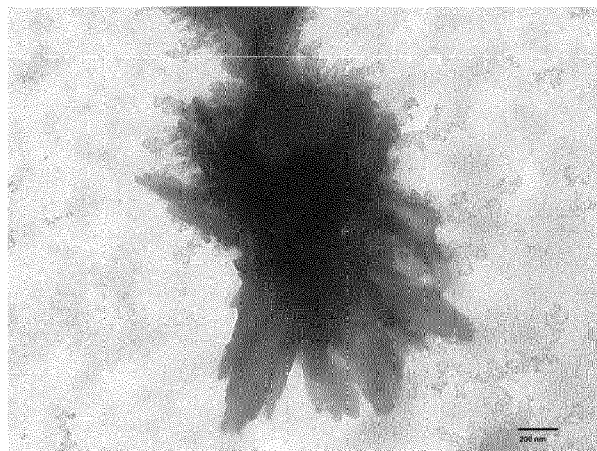
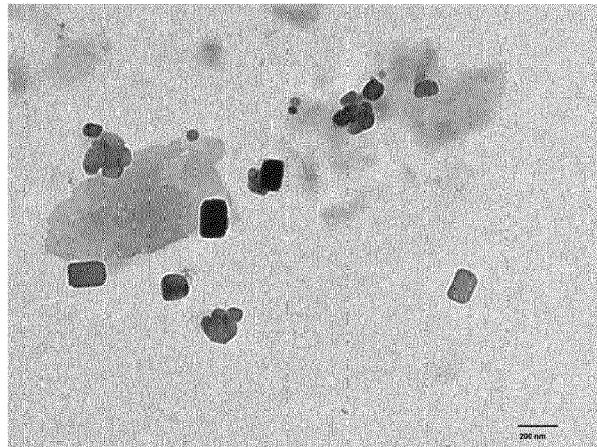


FIG. 5

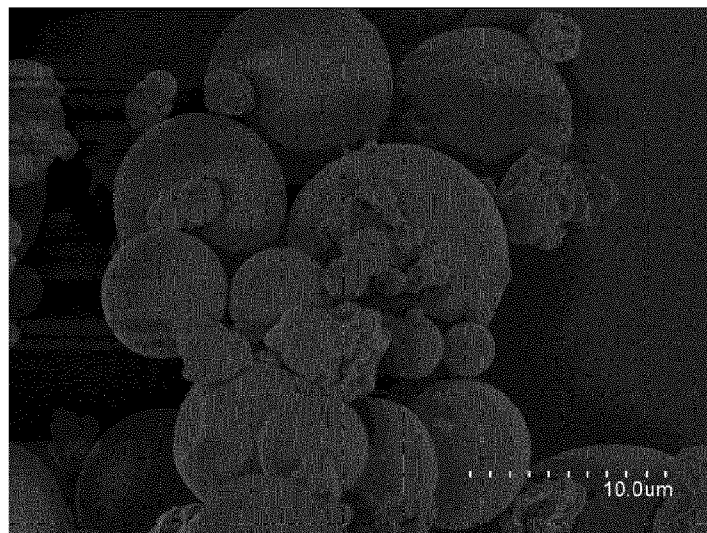


FIG. 6

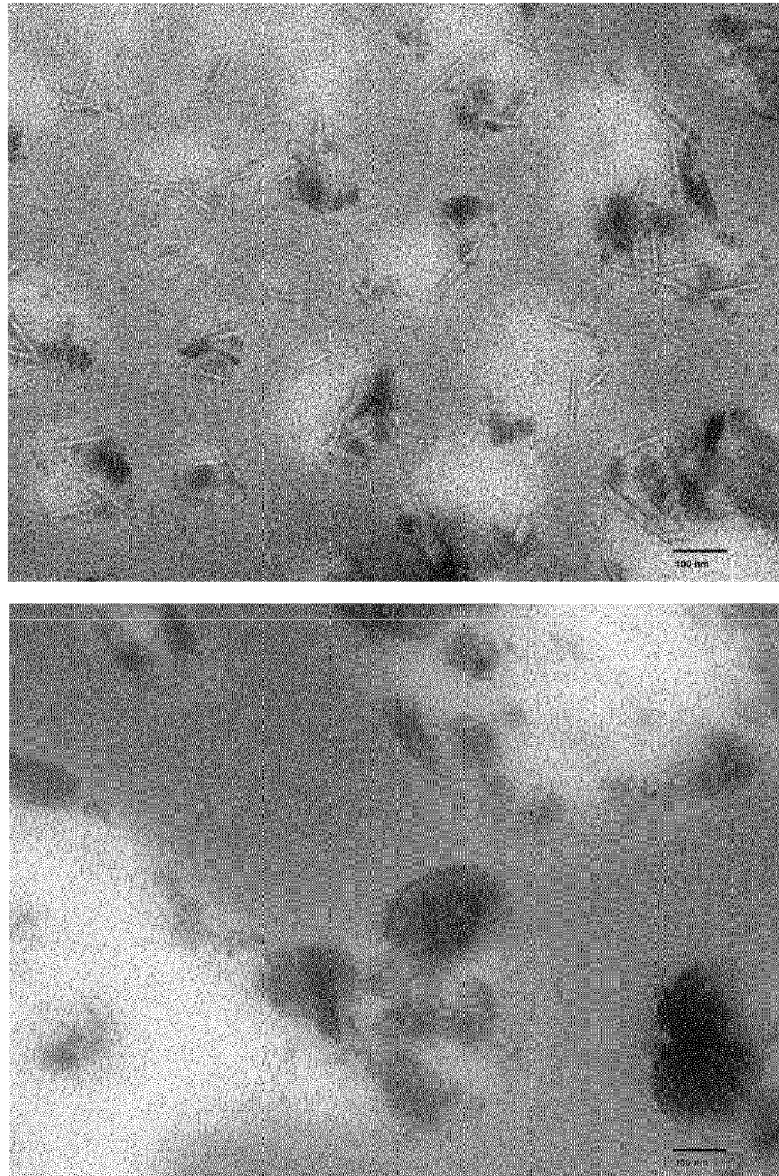


FIG. 7

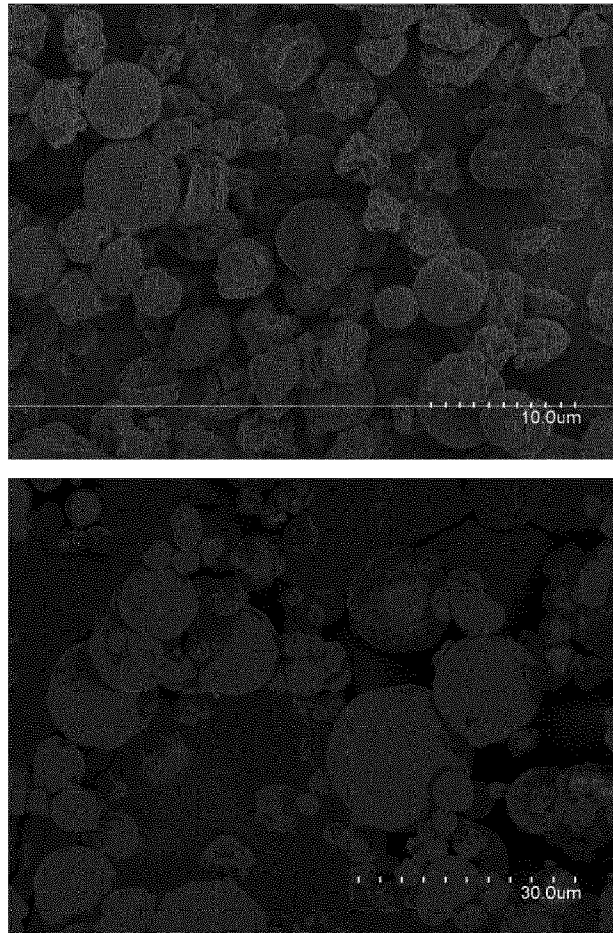


FIG. 8

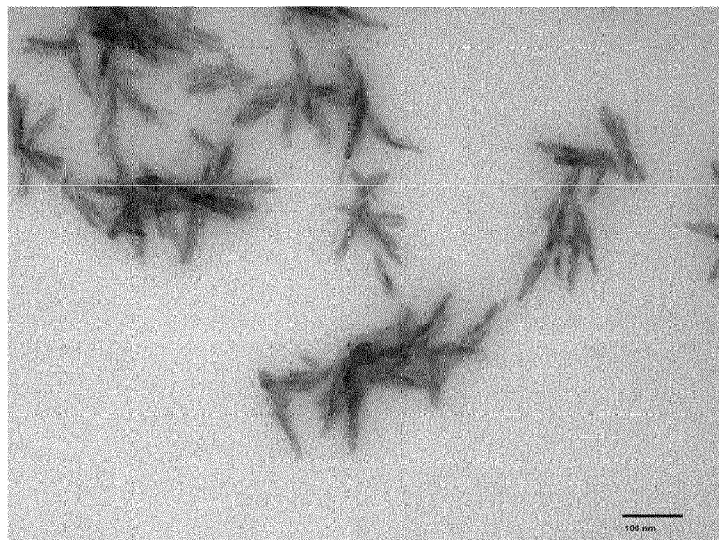


FIG. 9