



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 283 821**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03760779 .3**
(86) Fecha de presentación : **24.06.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1521574**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

(54) Título: **Composición farmacéutica sólida que contiene un principio activo lipófilo y su procedimiento de preparación.**

(30) Prioridad: **25.06.2002 FR 02 07831**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(73) Titular/es: **CLL PHARMA**
Nice Premier - Arenas
455 Promenade des Anglais
06200 Nice, FR

(72) Inventor/es: **Abou Chacra-Vernet, Marie-Line;**
Zakarian, Noël;
Toselli, Dominique;
Gimet, René y
Laruelle, Claude

(74) Agente: **Esteban Pérez-Serrano, María Isabel**

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

Composición farmacéutica sólida que contiene un principio activo lipófilo y su procedimiento de preparación.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida, destinada a una administración por vía oral, que comprende dentro de una única y misma fase, un principio activo lipófilo, un agente tensioactivo, un polímero catiónico insoluble en agua a pH neutro o alcalino y un ácido mineral u orgánico, así como a su procedimiento de preparación.

10 En particular, dicha composición permite conferir a este tipo de principio activo, cuando se absorbe por vía oral, una biodisponibilidad mejorada de forma significativa debido a una disolución en medio acuoso potenciada.

15 Existen gran cantidad de principios activos lipófilos que presentan una hidrosolubilidad reducida y cuya formulación, para una administración por vía oral, plantea varios problemas importantes, particularmente en términos de biodisponibilidad.

Entre estos principios activos lipófilos figura particularmente la familia de los hipolipemiantes a la que pertenecen en particular los fibratos tales como el fenofibrato (DCI).

20 El fenofibrato se ha utilizado por primera vez en Francia en 1975, en forma de cápsulas con dosis de 100 mg de principio activo (Lipanthyl® 100) y con una posología de 3 ó 4 cápsulas al día para tomar durante las diferentes comidas, lo que corresponde por tanto a una administración diaria de 300 a 400 mg de principio activo. Esta especialidad farmacéutica se sigue comercializando hoy en día en Francia, pero con el nombre Sécalip® 100.

25 Después de esta primera utilización, los investigadores no han dejado de investigar para mejorar la formulación de los principios activos lipófilos y el particular la del fenofibrato.

30 En 1986 se ha comercializado una segunda dosificación, destinada a ofrecer a los pacientes que solamente necesitan 300 mg de fenofibrato por día una mejor observancia terapéutica, en forma de cápsulas que contienen 300 mg de principio activo (Lipanthyl® 300), siendo entonces la posología de una cápsula por día. Dicha posología se hace posible gracias a la larga duración de la acción del fenofibrato cuya semi-vida de eliminación es, en efecto, de aproximadamente 20 horas. Esta especialidad farmacéutica sigue estando disponible en Francia, pero con el nombre Sécalip® 300.

35 Sin embargo, esta forma galénica conduce a una disponibilidad del principio activo reducida (Desager *et al.*, J. Clin. Pharmacol., 1978, **26**, 570-574; Weil *et al.*, Drug Metabolism, 1980, 18, 115-120); Strolin Benedetti *et al.*, (Acta Pharmacol. Toxicol., 1986, **59**, suppl. 5, 1967). En efecto, por causa de su reducida hidrosolubilidad, el fenofibrato, y de forma más general, los principios activos lipófilos, muy poco solubles, incluso insolubles en agua, se absorben mal a nivel del tubo digestivo y por consiguiente presentan una biodisponibilidad incompleta.

40 Para mejorar la disolución del fenofibrato y su biodisponibilidad y reducir de este modo la dosis que debe administrarse, la Solicitud de Patente FR-A-2 627 696 propone particularmente una composición farmacéutica en la cual el fenofibrato se utiliza en forma de polvo co-micronizado con un tensioactivo sólido, por ejemplo lauril sulfato sódico. El polvo de fenofibrato co-micronizado obtenido de este modo, se mezcla con excipientes clásicos tales como lactosa, 45 almidón, polivinilpirrolidona (PVP) y estearato de magnesio y después se encapsula.

Esta patente muestra en particular que la co-micronización del fenofibrato con un tensioactivo sólido permite mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato de forma significativamente más importante que la mejora que se obtendría por adición de un agente tensioactivo, o micronizando solamente el fenofibrato, o incluso mezclando íntimamente el fenofibrato y el tensioactivo micronizados por separado. Este procedimiento conduce a una nueva forma galénica en la que el producto activo, co-micronizado con un tensioactivo sólido, presenta una disolución del fenofibrato mejorada, por tanto una biodisponibilidad aumentada, lo que permite, a igual eficacia, una disminución de la dosis diaria de medicamento: 67 mg (Lipanthyl® 67 M o Tricor®) y 200 mg (Lipanthyl® 200 M o Tricor®) en lugar de 100 mg y 50 300 mg, respectivamente. De este modo el paciente ha podido disponer de una forma galénica que solamente necesita una toma por día y que produce un efecto idéntico al que se obtiene con ayuda de múltiples tomas. Sin embargo, el procedimiento de preparación de acuerdo con esta patente no es totalmente satisfactorio en la medida en que no conduce a una disolución y una biodisponibilidad completa del principio activo.

La Solicitud de Patente EP 0 793 958 describe un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica 60 que emplea fenofibrato, un agente tensioactivo y PVP. De acuerdo con este documento, las partículas de fenofibrato se mezclan con una solución de PVP. La mezcla obtenida se granula a continuación con una solución de uno o varios tensioactivos. Después se seca el granulado producido de este modo.

La Solicitud de Patente FR-A-2 783 421 muestra que también se puede mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato con ayuda de un procedimiento de preparación que consiste en proceder a la micronización del fenofibrato, 65 después a su granulación en presencia de un medio líquido que comprende un agente tensioactivo, agua y un alcohol hidromiscible y finalmente secar el gránulo obtenido de este modo.

De acuerdo con la Solicitud de Patente EP 1 048 295, la disolución de una composición de este principio activo puede mejorarse también cuando se realiza la co-micronización del fenofibrato con un excipiente sólido diferente de un agente tensioactivo, tal como lactosa, celulosa microcristalina o almidón.

5 Análogamente, la Solicitud Internacional WO 02/11699 describe una formulación galénica que comprende fenofibrato micronizado, mezclado íntimamente con excipientes inertes tales como lactosa y celulosa microcristalina cuyo tamaño de partícula (inferior a 50 μm) se selecciona para evitar la agregación de las partículas de fenofibrato y optimizar su dispersión. De este modo, se mejora la disolución del fenofibrato, y la biodisponibilidad de la composición preparada de este modo es superior a la de la especialidad farmacéutica Tricor® dosificada a 200 mg y 67 mg. Sin embargo, la disolución del fenofibrato a los 30 minutos no se acerca al 100%.

La Patente de Estados Unidos N° 6.180.138 describe un procedimiento de preparación de una fórmula sólida de agente de regulación de lípidos que incluye fenofibrato, cuyas características de disolución y de absorción mejoran. El procedimiento descrito en esta patente consiste en una mezcla de fenofibrato co-micronizado con opcionalmente uno o varios excipientes tales como lactosa, que se suspende en una solución de tensioactivo. Para evitar la aglomeración de las partículas de fenofibrato por fuerzas electrostáticas puede añadirse un electrolito de tipo cloruro sódico a la solución de tensioactivo. A continuación se seca la suspensión por atomización o en lecho de aire fluidizado (LAF) y opcionalmente se granula y se le da forma de cápsula o de comprimido.

20 La Patente de Estados Unidos N° 6.368.622 se refiere a otro procedimiento de preparación de una fórmula sólida de fenofibrato que consiste en fundir y mezclar fenofibrato y un tensioactivo con opcionalmente otro excipiente. A continuación se encapsula la mezcla congelada, molida y reducida a polvo o pequeños gránulos. Este procedimiento permite obtener partículas de fenofibrato muy pequeñas para aumentar la superficie específica y por tanto la disolución. Los resultados de disolución muestran una equivalencia entre las composiciones farmacéuticas obtenidas de acuerdo con el procedimiento de esta patente y la especialidad Lipanthyl® 67 M.

La Patente de Estados Unidos N° 6.368.620 se refiere a un procedimiento de preparación de una formulación galénica que comprende un agente de regulación del metabolismo lipídico que incluye fenofibrato, disuelto en CO₂ supercrítico y cuya solución se pulveriza a través de un tubo para formar pequeñas partículas (nanopartículas o nanocristales) de fácil disolución. La adición de un agente de revestimiento superficial, antes o después de la etapa de formación de las nanopartículas, permite evitar la aglomeración de las partículas entre sí. A continuación se forma una suspensión para recoger y secar las partículas. La disolución de las formulaciones galénicas de nanopartículas o nanocristales generadas de este modo, se compara con la de Lipanthyl®.

35 En la Solicitud de Patente EP 0904 781 se describe otro método para mejorar la disolución del fenofibrato. Se trata de un procedimiento de preparación de granulados de fenofibrato, a partir de una dispersión sólida, procedimiento que comprende la mezcla de un agente disgregante sólido con fenofibrato fundido, el enfriamiento y la solidificación de la mezcla y la producción de granulados por tamizado. Los disgregantes utilizados son polímeros tales como almidón, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y PVP reticulada (crospovidona). A continuación se introduce el granulado en las composiciones farmacéuticas. Sin embargo, un disgregante como la crospovidona no se disuelve uniformemente en el fenofibrato fundido y plantea problemas de compatibilidad de fases. Estos fenómenos los ha demostrado Sheu, M T *et al.*, Int. J. Pharm 1994, **103** (2), 137-146, utilizando mediciones calorimétricas diferenciales. Estas últimas mediciones han demostrado también que el fenofibrato es incompatible con la PVP. De este modo, la preparación de mezclas de material farmacéutico por fusión, seguida de una solidificación conduce a una distribución y a una composición no uniformes en el granulado final que puede conllevar efectos no deseados sobre la biodisponibilidad del principio activo. Además, el procedimiento de "co-fusión" requiere la utilización de equipos específicos.

La Solicitud de Patente FR-A-2 722 984 describe una dispersión sólida de principios activos que asegura una mejor solubilidad en medios acuosos y una mejor resorción en el tubo digestivo. La dispersión sólida se prepara disolviendo el principio activo en un disolvente orgánico volátil que contiene un polímero muy hidrófilo tal como una amida cíclica, y opcionalmente un tensioactivo, y después evaporando a sequedad la solución orgánica. A continuación el coprecipitado de principio activo y de polímero formado de este modo, se muele, se tamiza y se diluye con un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, o bien se utiliza tal cual. Se trata de una composición que comprende un tensioactivo, un principio activo dispersado en un excipiente hidrófilo de tipo pirrolidona.

55 La Solicitud Internacional WO 00/72829 describe una composición farmacéutica que comprende un agente de regulación lipídica que incluye fenofibrato y un excipiente. En esta composición farmacéutica, el fenofibrato y dicho excipiente, por ejemplo ácido succínico o polietilenglicol (PEG) forman una mezcla eutéctica. Sin embargo, estas dispersiones sólidas no presentan un perfil de disolución cercano al 100% y requieren equipos específicos para su preparación.

La Solicitud de Patente FR-A-2 758 459 describe una composición farmacéutica sólida de fenofibrato que tiene una biodisponibilidad elevada así como su procedimiento de preparación. Este documento describe en particular una composición de fenofibrato de liberación inmediata, que comprende un soporte inerte hidrosoluble revestido con una capa de fenofibrato micronizado cuyo tamaño de partícula es de menos de 20 μm , con un polímero hidrófilo tal como PVP y opcionalmente con un agente tensioactivo. El microgránulo comprende además una fase externa o un revestimiento externo suplementario tal como por ejemplo PVP reticulada. La composición preparada de este modo muestra un aumento significativo de la disolución del fenofibrato. Incluso si el aumento del índice de disolución *in vitro* no

significa directamente un aumento de biodisponibilidad *in vivo*, la enseñanza de este documento reside en la utilización de un polímero hidrófilo y de un soporte inerte hidrosoluble que permita organizar las partículas de fenofibrato alrededor de un soporte para ofrecer al medio de disolución una mayor superficie específica. En este caso particular, los perfiles de disolución se acercan al 100%, ya que se obtiene la siguiente disolución para el comprimido de liberación modificada, dosificado a 160 mg: 83% de fenofibrato disuelto a los 15 minutos y 96% a los 30 minutos frente al 16,5% y 55% respectivamente para el Lipanthyl® 200 M. Esta nueva composición farmacéutica se comercializa actualmente en Francia con el nombre Lipanthyl® 160 mg. Sin embargo, el procedimiento de empleo es complejo, costoso y requiere equipos específicos.

Por tanto, existe la necesidad de mejorar la disolución y la biodisponibilidad de los principios lipófilos, muy poco solubles, incluso insolubles en agua, y en particular, la de los hipolipidemiantes tales como fenofibrato, en forma sólida, para conseguir en periodos de tiempo muy cortos un nivel cercano al 100%, en cualquier caso superior al 80% a los 30 minutos, sin recurrir a procedimientos complejos y costosos como por ejemplo la realización de microgránulos hidrosolubles o de dispersiones sólidas.

El solicitante ha demostrado de manera sorprendente, que es posible resolver este problema gracias a una composición farmacéutica sólida monofásica que comprende un principio activo lipófilo, sólido y micronizado, un agente tensioactivo, un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, por ejemplo de tipo polimetacrilato y un ácido orgánico o mineral.

La presente invención se refiere también al procedimiento de preparación de dicha composición.

Se conocen composiciones farmacéuticas a base de principios activos lipófilos que comprenden polimetacrilatos. Estas formulaciones se utilizan generalmente para retardar o controlar la liberación del principio activo en el organismo.

La Solicitud Internacional WO 82/01649 describe una formulación de microgránulos a base de fenofibrato que comprende un núcleo neutro compuesto por almidón y sacarosa. El núcleo neutro está recubierto por una solución de fenofibrato con opcionalmente uno o varios excipientes y por una segunda capa microporosa compuesta por un polímero compatible con la administración oral, particularmente goma arábiga, éteres y ésteres de celulosa, polimetacrilatos, etc. Esta formulación permite realizar un medicamento que tiene un efecto retardante controlado por la mezcla de gránulos que tienen diferentes velocidades de liberación de fenofibrato. Por ejemplo, los gránulos neutros no revestidos de polímero permiten obtener una concentración de fenofibrato predeterminada.

La Solicitud de Patente FR-A-2 602 423 se refiere a una composición farmacéutica que comprende gránulos de fenofibrato de liberación controlada. Cada gránulo está compuesto por un núcleo inerte, una capa de fenofibrato y una capa de protección a base de polímeros metacrílicos, PVP, derivados de celulosa o polietilenglicoles. En la capa basal, el fenofibrato se presenta en forma de partículas microcristalinas de tamaño inferior o igual a 50 micrómetros (μm). La utilización de dichos cristales permite obtener una absorción regular de fenofibrato a diferencia de la que se obtiene siguiendo la enseñanza de la Solicitud Internacional WO 82/01649.

La Solicitud Internacional WO 96/36318 se refiere a una forma farmacéutica de 3 fases, de liberación constante y lenta de un ingrediente activo amorfo para una única administración diaria. La primera fase consiste en un núcleo que contiene en particular fenofibrato amorfo, PVP, un éter de celulosa como excipiente e inhibidor de cristalización, y un agente tensioactivo que mejora la solubilización y la absorción del principio activo amorfo en el tracto gastrointestinal. La segunda fase contiene un éter de celulosa y una mezcla de mono-, di- y triglicéridos para modificar la cinética de liberación del principio activo. La tercera fase está compuesta por una película de revestimiento poco soluble compuesta por polímero gastro-resistente, particularmente Eudragit® L100-55 que es un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo (polímero no catiónico).

La Solicitud de Patente FR-A-2 772 615 se refiere a un comprimido multicapa (bicapa) para la liberación instantánea y prolongada de sustancias activas, que comprende al menos dos capas superpuestas. La primera capa permite la liberación inmediata del principio activo. La segunda capa está compuesta por una matriz polimérica porosa inerte, no biodegradable en la que se dispersa una segunda sustancia activa, que puede ser idéntica a la que está presente en la primera capa. Las sustancias activas pueden ser particularmente hipolipidemiantes y la matriz polimérica es, por ejemplo, un copolímero no catiónico de ácido metacrílico y de acrilato de etilo o bien un copolímero catiónico tal como un copolímero de metacrilato de etilamonio y de metacrilato de etilo (Eudragit® RL, RS, L). Esta segunda capa de la matriz es responsable de la liberación controlada del principio activo.

Finalmente, la Solicitud Internacional WO 00/72825 se refiere a una formulación sólida que comprende fenofibrato o una estatina dispersada en un polímero hidrófilo amorfo. El fenofibrato está presente en la formulación en forma metastable amorfa. Entre los polímeros amorfos se mencionan, entre otros, los polimetacrilatos de la marca Eudragit®. De acuerdo con este documento, se espera la mejora de la disolución ya que los principios activos y los polimetacrilatos se presentan en forma amorfa. Sin embargo, nada demuestra una mejora de la disolución como la que anuncian los autores, más aún cuando los resultados presentados demuestran una pérdida de biodisponibilidad y un efecto retardante.

El conjunto de estos documentos demuestra que los polímeros de tipo Eudragit® se utilizan generalmente como película de revestimiento para retardar la liberación de un principio activo. De este modo, los valores de disolución no pueden ser superiores al 80% a los 30 minutos.

De acuerdo con Lehmann K. *et al.*, “*Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications*”, STP Pharma Sciences, 1997, 403-437, los polímeros o copolímeros polimetacrílicos, particularmente los polímeros de tipo Eudragit® pueden utilizarse en las formas farmacéuticas para actuar sobre la liberación de principios activos en el tracto gastrointestinal de manera:

- inmediata
- retardada (“lag-time”)
- prolongada.

Los principales polímeros acrílicos son carbómeros (Carbopol®), copolímeros de cloruro de trimetilamonioetilo/metacrilato (Eudragit® RS/RL), de ácido metacrílico/metilmetacrilato (Eudragit® L100, S100, L100-55), de poli (diaminietil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato (Eudragit® E100).

De acuerdo con la Solicitud de Patente EP 0 436 370, se pueden preparar formulaciones de liberación “pulsada” caracterizadas por un periodo de latencia o “lag-time” que comprende un núcleo de principio activo y un ácido orgánico, en particular ácido succínico, y una película de revestimiento a base de Eudragit® RS o RL que tiene un grupo amonio cuaternario. Siendo la película de revestimiento ligeramente permeable al agua, la sustancia farmacéutica solamente se disuelve o se libera al cabo de un periodo de tiempo determinado (en función del grosor del revestimiento), pero cuando el jugo digestivo penetra gradualmente y disuelve de este modo el ácido orgánico, la permeabilidad del polímero en él aumenta, por lo que se producen una disolución y una liberación rápidas del principio activo. El posible mecanismo de dicho esquema único de disolución y de liberación del principio activo podría explicarse por el hecho de que el ácido orgánico disuelto reacciona con el grupo etiltriethylamonio contenido en la película de revestimiento formada por la dispersión acuosa y porque de este modo el polímero muy ligeramente permeable al agua se transforma en un polímero permeable al agua.

Los polímeros de tipo Eudragit® que constan de un grupo amina terciaria, en particular Eudragit® E, se utilizan particularmente como película de revestimiento de las formas farmacéuticas finales para enmascarar el sabor en ellas. Estas películas son insolubles en las condiciones de pH cuasi-neutro (pH 5 a 7) del medio bucal, pero son muy solubles en un entorno ácido como el del estómago. Estas películas se disuelven rápidamente a un pH inferior a 5 gracias a una importante concentración de los grupos amina terciaria del monómero N-N-dimetilaminoetilmetacrilato (50% en peso del polímero). En cambio, este polímero se hincha a un pH superior a 5 debido a los grupos amina muy hidrófobos. Este polímero también puede utilizarse en formulaciones de liberación lenta. En efecto, de acuerdo con Lis P. *et al.*, Drug. Dev. Ind. Pharm., 1989, **15**, 1999-2016, cuando Eudragit® E recubre gránulos de teofilina, la cinética de liberación es de orden cero.

En casos raros, Eudragit® E puede proporcionar formas galénicas de liberación inmediata. De acuerdo con Suzuki H., *et al.*, Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 364-371, el clorhidrato de benidipina, que es un antagonista del calcio, es ligeramente soluble en un ácido débil, aunque la variabilidad del ácido gástrico de los pacientes influye en su biodisponibilidad. En cambio, la molécula es poco soluble en los disolventes orgánicos que se utilizan generalmente en las preparaciones de dispersiones sólidas. De acuerdo con el disolvente utilizado, los autores han demostrado que Eudragit® E es capaz de solubilizar el clorhidrato de benidipina gracias a interacciones moleculares entre el principio activo y la película. De este modo, han podido prepararse dispersiones sólidas de benidipina que han demostrado un índice de disolución mejorado (pH 6). Sin embargo, la benidipina en forma de clorhidrato es una especie ionizada que no se comporta como el fenofibrato. No siendo el fenofibrato una sal, no tiene interacción iónica directa posible con la película de Eudragit®.

Finalmente, pueden utilizarse ciertos co-polímeros de tipo ácido metacrílico tales como Eudragit® para mantener un principio activo particular, pranidipina, en estado amorfo para aumentar la disolución en solución acuosa (documento EP-A-0 410 422).

De este modo, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica sólida, destinada a la administración por vía oral, caracterizada porque contiene dentro de una única y misma fase (fase interna):

- al menos un principio activo lipófilo sólido y micronizado,
- al menos un agente tensioactivo,
- al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, y
- al menos un ácido orgánico o mineral.

Dicha composición farmacéutica no se presenta en forma de comprimido multicapa, sino en forma de una composición homogénea compuesta por una sola fase dentro de la cual todos los ingredientes descritos anteriormente se mezclan íntimamente. Además, el polímero catiónico insoluble no confiere efecto retardante a la composición farmacéutica.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “principio activo lipófilo” abarca cualquier sustancia lipófila muy poco soluble, incluso insoluble en agua, que presenta una actividad farmacológica, terapéutica, etc.

Por “muy poco soluble” en agua, se entiende de acuerdo con la invención, una solubilidad inferior o igual a 0,1 mg/ml o un coeficiente de reparto (P) de octanol/agua, expresado mediante el $\log P$, superior a 2 y preferiblemente superior o igual a 4. En efecto, la lipofilia de un principio activo (PA) puede determinarse en función de su coeficiente de reparto (P) entre octanol y agua, que corresponde a la relación concentración del PA en octanol (C_{Oct})/concentración del PA en agua (C_{Ag}). Cuando la relación de P es superior a 1, esto significa que C_{Oct} es superior a C_{Ag} y por consiguiente el PA es lipófilo ($\log P > 0$). De esto puede deducirse por tanto, que cuanto más elevado sea el $\log P$ de un PA, éste presenta un carácter lipófilo más pronunciado. Estos principios activos se reencuentran en la práctica en las clases 2 y 4 de la clasificación biofarmacéutica propuesta en 1995 por Amidon *et al.*, Pharm. Res., 1995, **12**, 413-420.

Estos principios activos lipófilos pueden seleccionarse particularmente entre hipolipidemiantes, hormonas esteroideas, antifúngicos, retinoides, anti-inflamatorios esteroideos, anti-inflamatorios no esteroideos (A.I.N.E.), anti-retrovirales, inhibidores de proteasas (“navirs”), antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antieméticos, vitaminas liposolubles, medicamentos del sistema cardiovascular, antiagregantes plaquetarios, anticancerosos, ciertos extractos vegetales y sus principios activos aislados o derivados, inmunosupresores, medicamentos del sistema nervioso central, agentes antimigraña, antibióticos y antiparasitarios.

Entre los hipolipidemiantes, pueden citarse particularmente fibratos como 1-metiletil éster del ácido 2-(4-(4-clo-robenzoi)fenoxi)-2-metil-propanoico, también llamado fenofibrato y los productos emparentados de la clase de los fibratos tales como bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozil.

También pueden citarse, entre otros hipolipidemiantes, los bisticóteres tales como probucol y tiadenol, la clase de los inhibidores de la HMG Co-A reductasa (estatinas) tales como por ejemplo simvastatina, mevastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, así como la clase de los inhibidores de ACAT tales como melinamida y sus análogos estructurales.

Como hormonas esteroideas, puede citarse particularmente los estrógenos derivados y ésteres de estradiol, progesterona, danazol, testosterona y ésteres y derivados de testosterona. También pueden citarse antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida; inhibidores de la 5 α -reductasa, inhibidores competitivos de la testosterona tales como finasterido; derivados de la quinazolina tales como alfuzosina; agonistas/antagonistas no esteroideos de los receptores de estrógenos tales como tamoxifeno y raloxifeno.

Entre los antifúngicos, pueden citarse particularmente los antifúngicos que contienen azol (conazoles) tales como los cuales itraconazol, miconazol, cetoconazol y fluconazol, así como griseofulvina, amfotericina B y terbinafina.

Entre los retinoides, pueden citarse, en primer lugar, retinoides derivados de la vitamina A como la tretionina, también conocida con el nombre de ácido todo-trans retinoico o ácido todo-trans de vitamina A, la isotretionina que corresponde al isómero 13-cis de la tretionina, y que de hecho, también se denomina ácido 13-cis retinoico o ácido 13-cis de vitamina A, ácido 9-cis retinoico o ácido 9-cis de vitamina A, acitretina, etretinato, pero también retinoides acetilénicos como tazaroteno, retinoides derivados de naftaleno como lopropanaleno y ácido 2-(5,6,8-tetrahidrometil-2-antril)-4-tiofenocarboxílico, y retinoides de ciclo adamantilo tales como adapaleno, ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftoico y ácido 4-[3-(1-adamantil)-4-metoxibenzamido]-benzoico y sus ésteres.

Como anti-inflamatorios esteroideos, pueden citarse particularmente los glucocorticoides tales como prednisolona, cortisona, sus ésteres y derivados.

A modo de AINE, pueden citarse particularmente ácido mefenámico, naproxeno, nabumetona, ibuprofeno y los inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, rofecoxib, parecoxib y valdecoxib.

Los antiretrovirales y los inhibidores de las proteasas son compuestos muy poco solubles en agua, cuyos coeficientes de reparto pueden calcularse o determinarse por vía analítica, entre los cuales puede citarse amprenavir (solubilidad 0,04 mg/l), saquinavir y mesilato de saquinavir (solubilidad 2,2 mg/ml) y ritonavir (casi insoluble en agua).

Como antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, pueden citarse particularmente omeprazol, pantoprazol, rabeprazol (o pariprazol), lansoprazol y timoprazol.

Como antieméticos, pueden citarse particularmente domperidona, antagonistas de serotonina (“setrones”) tales como ondasetrón, granisetrón y azasetrón.

Como vitaminas liposolubles, pueden citarse particularmente las vitaminas A o retinol, D como calcitrol, E o tocoferoles, K o menadiona.

Entre los medicamentos del sistema cardiovascular, pueden citarse particularmente los antagonistas de angiotensina II (sartanos) tales como valsartán, losartán, candesartán, tasosartán, telmisartán; los α y β bloqueantes tales como carvedilol, celiprolol; los inhibidores de calcio (dihidropiridinas) tales como verapamil, diltiazem, nifedipina y nitrendipina. También pueden citarse otros compuestos, anti-hipertensivos, tales como péptidos inhibidores de la renina, derivados de oxazolinidona o péptidos de glicol sustituidos por restos aminados y/o núcleos heterocíclicos que contienen azol o que contienen tiazol.

Como antiagregantes plaquetarios, pueden citarse particularmente ticlopidina e hidrogenosulfato de clopidogrel; anticoagulantes cumarínicos tales como warfarina, y compuestos del grupo de indandiona tales como fenil indandiona.

Como anticancerosos, pueden citarse particularmente paclitaxel y docetaxel que son compuestos insolubles en agua; extractos y alcaloides de *Vinca minor* tales como vincristina, vincalécoblastina o vinblastina, vincamina y sus derivados; alcaloides de *Ochrosia elliptica* tales como ellipticina.

Entre los extractos vegetales y sus principios activos aislados o derivados, pueden citarse particularmente alcaloides tales como yohimbina, flavonoides tales como diosmina, rutina y sus derivados tales como troxerutina; extractos de *Pygeum africanum* o de *Serenoa repens*.

Como inmunosupresores, pueden citarse en particular ciclosporina y tacrolimus.

Entre los diversos medicamentos del sistema nervioso central, figuran tranquilizantes, sedantes, hipnóticos y anestésicos. A modo de ejemplo, pueden citarse barbitúricos tales como tiobarbitúricos; ansiolíticos tales como benzodiazepinas; antihistamínicos tales como terfenadina, loratadina, desloratadina y cetiricina; antidepresivos tricíclicos y serotoninérgicos tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram.

Entre los agentes antimigraña, pueden citarse los compuestos del grupo de los "triptanos" serotoninérgicos tales como oxitriptán, sumatriptán y almotriptán.

Entre los antibióticos, pueden citarse particularmente las cefalosporinas de tercera generación tales como cefixima trihidrato y cefpodoxima proxetil; macrólidos tales como azitromicina, claritromicina, roxitromicina, josamicina, espiramicina; sinergistinas tales como pristinamicina; quinolonas y quinoxalinas tales como carbadox.

Entre los antiparasitarios pueden citarse antipalúdicos tales como halofantrina, mefloquina, proguanil, pirimetamina, extractos de *Artemisa spp.* y sustancias aisladas a partir de estos extractos y sus derivados tales como artemisina, artemisinina; la serie de las avermectinas tales como ivermectina, prácticamente insoluble en agua; antihelmínticos derivados del bencimidazol para uso veterinario, tales como por ejemplo tiabendazol, albendazol, mebendazol, fenbendazol y triclabendazol; la clase de los salicilánfilos para uso veterinario utilizados en las fasciolosis (duvidas) y otras parasitosis incluyendo particularmente bromoxanida, brotiana, ciclozanida, closantel, oxiclozanida, rafoxanida así como dibromosalán y tribromosalán.

De acuerdo con la invención, el o los principios activos se seleccionan preferiblemente entre hipolipidémicos, entre los cuales se prefiere más particularmente fenofibrato, hormonas esteroideas entre las cuales se prefiere más particularmente progesterona y antifúngicos entre los cuales se prefiere más particularmente itraconazol.

El o los principios activos representan preferiblemente del 10 al 90% en peso del peso total de la composición farmacéutica, estando estos porcentajes evidentemente modulados de acuerdo con las necesidades de la formulación con respecto a las dosis eficaces del principio activo considerado.

De acuerdo con una realización ventajosa de la invención, el principio activo micronizado se presenta, antes de mezclarlo con los otros constituyentes de la presente composición farmacéutica, en forma de polvo cuyas partículas tienen una medida homogénea de tamaño inferior o igual a 45 μm y, si fuera necesario, inferior o igual a 10 μm .

Como se ha observado anteriormente, la presencia de un agente tensioactivo es una de las características esenciales de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Este agente tensioactivo se selecciona preferiblemente entre los compuestos que presentan un valor elevado del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB), preferiblemente superior o igual a 15. Entre dichos agentes tensioactivos, pueden citarse particularmente lauril sulfato sódico (HLB 40), poloxámeros (HLB 16-29), éteres de macrogol de alcoholes orgánicos (HLB 15-18), y los ésteres de sacarosa de ácidos orgánicos (HLB 15-16).

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el agente tensioactivo es lauril sulfato sódico.

El o los agentes tensioactivos utilizables en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención representan preferiblemente del 1 al 10% en peso del peso total de dicha composición y aún más preferiblemente del 5 al 10% en peso.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el agente tensioactivo se presenta en forma sólida. En este caso, puede estar co-micronizado con el principio activo. Las técnicas de micronización de principios activos

ES 2 283 821 T3

(en presencia o no de un agente tensioactivo sólido) son bien conocidas por los especialistas en la técnica y pueden realizarse particularmente por medio de molinos de chorro de aire o molinos de chorro de líquidos (Microfluidizer®). Puede utilizarse particularmente un principio activo co-micronizado con lauril sulfato sódico.

5 La relación ponderal de principio activo/agente tensioactivo está comprendida preferiblemente entre 100/1 y 5/1.

Entre los polímeros catiónicos insolubles en agua a pH superior o igual a 5 utilizables de acuerdo con la presente invención, pueden citarse polímeros acrílicos que contienen un grupo amina terciaria tales como polímeros de tipo metacrilato de aminoalquilo solubles en medio ácido, es decir a un valor de pH inferior a 5. Entre estos polímeros, pueden
10 citarse por ejemplo el terpolímero de poli(dimetilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato y el terpolímero de poli(diethylaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato.

De acuerdo con la invención, el polímero catiónico preferido es un terpolímero de poli(dimetilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato tal como el comercializado con la denominación Eudragit® E por la
15 compañía Röhm Pharma.

De acuerdo con la invención, el o los polímeros catiónicos insolubles representan preferiblemente del 0,5 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica y aún más particularmente del 1 al 10%.

20 Por otro lado, de acuerdo con una realización preferida de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, la relación ponderal de polímero catiónico insoluble/principio activo está comprendida entre 1/5 y 1/30.

El ácido orgánico o mineral presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede seleccionarse particularmente entre ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido
25 sulfúrico y ácido clorhídrico.

De acuerdo con la invención se prefiere particularmente la utilización de ácido succínico.

Este ácido orgánico o mineral representa preferiblemente del 1 al 10% en peso con respecto al peso total de la
30 composición farmacéutica de acuerdo con la invención, y aún más preferiblemente del 2 al 7% en peso.

La utilización de un ácido orgánico o mineral permite crear un micro-pH que favorece la solubilización del polímero catiónico insoluble en agua a un pH superior o igual a 5. En efecto, el polímero se vuelve soluble en agua formando una sal en presencia de restos ácidos.
35

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la relación ponderal de ácido orgánico o mineral/polímero catiónico de la que depende también, sorprendentemente, la disolución del principio activo, está comprendida entre 6/1 y 0,25/1 y aún más preferiblemente entre 2/1 y 0,5/1.

40 Por otro lado, la proporción de principio activo/ácido mineral u orgánico dentro de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, está comprendida preferiblemente entre 1/1 y 30/1 y aún más preferiblemente, es igual a 20/1.

Una composición farmacéutica particularmente preferida de acuerdo con la invención comprende (en peso con respecto al peso total de dicha composición):
45

- aproximadamente del 40 al 80% de fenofibrato como principio activo lipófilo,

- aproximadamente del 2 al 10% de agente tensioactivo,
50

- aproximadamente del 2 al 10% de un terpolímero de poli(dimetil-amino-etil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato (Eudragit E®), y

- aproximadamente del 2,5 al 5% de un ácido mineral u orgánico, prefiriéndose particularmente un contenido de
55 aproximadamente el 5%.

Por otro lado, la composición farmacéutica particularmente preferida y como se ha descrito anteriormente, puede diluirse si fuera necesario mediante incorporación de diversos agentes de fluidización en una proporción comprendida aproximadamente entre un 40 y un 50%.
60

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención y como se ha descrito de forma general anteriormente, permite mejorar la disolución de los principios activos lipófilos muy poco solubles, incluso insolubles en agua, y en particular la del fenofibrato e incrementar de este modo su absorción intestinal. La invención proporciona por tanto una composición farmacéutica que comprende un principio activo lipófilo que presenta, en el caso particular del
65 fenofibrato, una disolución de al menos el 50% a los 15 minutos, superior al 80% a los 30 minutos, superior al 85% a los 45 minutos y superior al 90% a los 60 minutos, tal como se ha medido de acuerdo con el método de la paleta giratoria a 75 vueltas/minuto de acuerdo con la Farmacopea Europea, en un medio de disolución compuesto por lauril sulfato sódico 0,1 M en solución acuosa calentada a 37°C.

Sin querer limitarse por ninguna teoría, la mejora de la disolución de los principios activos lipófilos y en particular, de la del fenofibrato, podría facilitarse mediante el micro-pH ácido creado por el ácido orgánico o mineral en contacto con el polímero catiónico insoluble en agua, cuya disolución produce una mejor actividad superficial del agente tensioactivo como consecuencia de la disolución del principio activo.

La fase interna de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también puede contener, de acuerdo con las necesidades de la formulación, uno o varios excipientes seleccionados entre agentes diluyentes y/o aglutinantes, agentes disgregantes y adyuvantes clásicos de pulverización, de compresión, de lubricado y fluidización, conocidos por los especialistas en la técnica, con la condición, sin embargo, de que la presencia de dicho excipiente no desnaturalice el carácter homogéneo y monofásico de dicha fase interna.

Entre dichos excipientes, pueden citarse más particularmente agentes de fluidización tales como talco, sílice, ácido esteárico, estearato de magnesio y sus derivados, agentes aglutinantes tales como celulosas tales como celulosa microcristalina, dextrinas y maltodextrinas, y agentes disgregantes tales como almidón modificado como carboximetilalmidón comercializado por ejemplo con la denominación Primogel®, y sus mezclas.

Cuando se utilizan en la fase interna en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, los agentes de fluidización representan preferiblemente de aproximadamente el 40 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y como se ha descrito anteriormente, puede incorporarse, entre otros ingredientes de formulación, en la formulación de un producto final medicamentoso. La forma farmacéutica final obtenida de este modo consta de, además de la composición farmacéutica descrita anteriormente, otros componentes que constituyen una fase externa que comprende uno o varios excipientes.

En el marco de la presente invención, se entiende por “fase externa”, cualquier revestimiento presente sobre la composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente, sobre un producto semi-elaborado, sobre el principio activo modificado o sobre un producto intermedio. De acuerdo con la invención, se entiende por “producto semi-elaborado” o por principio activo modificado o incluso por producto intermedio, cualquier composición intermedia entre la materia prima compuesta por el principio activo micronizado y el producto final. Este último corresponde al medicamento en forma galénica finalizada tal como un comprimido, una cápsula o incluso un sobre. Este producto semi-elaborado puede presentarse en diferentes formas físicas, en particular atomizado o granulado, antes de incorporarse a la forma galénica final.

Esta fase externa puede comprender particularmente uno o varios excipientes clásicos tales como los utilizados en el campo farmacéutico y que sean químicamente compatibles con el principio activo empleado de acuerdo con la invención.

Entre dichos excipientes pueden citarse particularmente agentes diluyentes y/o aglutinantes, agentes disgregantes, cargas, pigmentos, agentes humectantes, tampones, así como uno o varios adyuvantes capaces de facilitar la fluidificación tales como agentes de fluidización o lubricantes (talco, sílice, ácido esteárico, estearato de magnesio y sus derivados), que se emplean actualmente para mejorar las características reológicas de los productos pulverulentos y su formulación farmacéutica (envasado, distribución en cápsulas, compresión).

Entre los agentes aglutinantes que pueden utilizarse en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, pueden citarse particularmente celulosas tales como celulosa microcristalina, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, manitol y sus mezclas. Los agentes aglutinantes facilitan las operaciones de compresión necesarias para la obtención de comprimidos y confieren una dureza adecuada a estos últimos. Cuando se utilizan, estos agentes aglutinantes representan preferiblemente del 5 al 60% del peso total de la formulación galénica final o forma farmacéutica.

Entre los agentes disgregantes que pueden utilizarse en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, pueden citarse particularmente carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), almidón modificado tal como carboximetilalmidón comercializado por ejemplo con la denominación Primogel® y sus mezclas.

Entre los agentes de fluidización o lubricantes que pueden utilizarse en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede citarse particularmente sílice coloidal ahidra tal como el producto comercializado con la denominación Aerosil®, dióxido de sílice precipitado, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicol (PEG), y sus mezclas; prefiriéndose particularmente la sílice coloidal anhidra. Estos agentes de fluidización se utilizan para impedir que los componentes de los comprimidos o de los granulados formen agregados durante la preparación de estos comprimidos o granulados, y para reducir también las fricciones durante las operaciones de compresión. Cuando se utilizan, estos agentes están presentes generalmente en proporciones comprendidas entre el 0,1 y el 3% del peso total de la forma galénica final.

La fase externa también puede contener un ácido orgánico o mineral tal como se han definido anteriormente.

Cuando está presente, la fase externa puede representar hasta el 60% en peso del peso total de la forma galénica final, preferiblemente hasta el 45%.

ES 2 283 821 T3

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se presenta en forma de comprimidos.

De acuerdo con otra realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se presenta en forma de granulados distribuidos en cápsulas.

La presente invención también tiene por objeto un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende las siguientes etapas:

- a) la mezcla de al menos un principio activo lipófilo sólido y micronizado, de al menos un agente tensioactivo, de al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5 y de al menos un ácido orgánico o mineral,
- b) la granulación o atomización de la mezcla obtenida anteriormente en la etapa a),
- c) la adición opcional de una fase externa que comprende uno o varios excipientes, y después
- d) la compresión o la distribución en cápsulas de la mezcla obtenida después de la etapa b) o c) cuando se realiza esta última.

Durante la etapa a), la mezcla puede contener opcionalmente además un agente de fluidización como los descritos anteriormente.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el procedimiento de acuerdo con la presente invención puede comprender además una etapa preliminar de co-micronización del principio activo con el o los agentes tensioactivos.

De acuerdo con una primera variante del procedimiento de acuerdo con la invención, la etapa a) se realiza por granulación, preferiblemente en lecho de aire fluidizado.

De acuerdo con esta primera variante, la mezcla de los constituyentes durante la etapa a) comprende preferiblemente las siguientes sub-etapas:

- a1) la preparación de una solución o de una suspensión que comprende al menos un ácido orgánico o mineral y al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, en un líquido de granulación,
- a2) la pulverización de la mezcla preparada anteriormente en la etapa a1) sobre el principio activo micronizado y mezclado previamente con el agente tensioactivo sólido o co-micronizado con dicho principio activo, a una temperatura compatible con la estabilidad física de las sustancias empleadas en la formulación, comprendida preferiblemente entre 20 y 45°C, y más particularmente comprendida entre 30 y 40°C,
- a3) la recuperación de los granulados fluidizados obtenidos de este modo,
- a4) el calibrado, por ejemplo por tamizado, de los granulados fluidizados,
- a5) el secado de los granulados fluidizados.

El líquido de granulación utilizado durante la sub-etapa a1) puede seleccionarse entre agua, disolventes orgánicos y sus mezclas en cualquier proporción, pudiendo añadirse opcionalmente a dicho líquido un tampón especificado por las Farmacopeas en vigor, presentando entonces dicho tampón un pH comprendido entre 2 y 5.

De acuerdo con una realización preferida, el líquido de granulación es un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos adecuados para permitir la disolución del polímero catiónico utilizado. Como dichos disolventes, pueden citarse particularmente alcoholes inferiores tales como etanol y propanol, acetona y sus mezclas.

Cuando el polímero catiónico es un terpolímero de poli(dimetilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato (Eudragit® E), entonces un líquido de granulación particularmente preferido de acuerdo con la invención es una mezcla de propanol/acetona, preferiblemente en proporciones de 60/40 (v/v).

De acuerdo con esta primera variante, el o los polímeros catiónicos y el ácido mineral u orgánico utilizados representan, en su conjunto, preferiblemente del 10 al 15% en peso del peso total del líquido de granulación.

Cuando el agente tensioactivo no se presenta en forma de co-micronizado con el principio activo, dicho principio activo micronizado y el agente tensioactivo sólido utilizados durante la etapa a2) anteriormente, preferiblemente se mezclan previamente con ayuda de un mezclador de polvo tal como un mezclador de inversión de cubeta fija o móvil o un mezclador con herramientas móviles tal como un mezclador planetario, de tornillo, de rejilla o de cinta.

ES 2 283 821 T3

De acuerdo con una segunda variante del procedimiento de acuerdo con la invención, la etapa b) se realiza por atomización.

De acuerdo con esta segunda variante, la mezcla de los constituyentes durante la etapa a) comprende preferiblemente las siguientes sub-etapas:

- a'1) la preparación de una solución ácida o tampón que contiene un ácido mineral u orgánico y una base fuerte, presentando dicha solución un pH inferior a 5 y preferiblemente comprendido entre 2 y 5,
- a'2) la preparación de una suspensión por adición a esta solución tampón de al menos un principio activo lipófilo sólido y micronizado, de al menos un agente tensioactivo, opcionalmente co-micronizado con dicho principio activo y de al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, en agitación.
- a'3) la atomización de dicha suspensión,
- a'4) la recuperación del producto atomizado.

Durante la etapa a'1) la solución tampón puede estar compuesta particularmente por una mezcla de agua, de ácido succínico y de sosa.

La etapa a'2) se realiza preferiblemente en agitación magnética y homogenización durante 10 a 15 minutos, a una velocidad comprendida entre 8.000 y 10.000 vueltas/minuto. Debe entenderse sin embargo que la transposición de escala para una producción industrial requiere la adaptación en consecuencia de los parámetros de duración y de velocidad de mezcla después de la homogenización, en función del equipo empleado. Estos parámetros los ajustará fácilmente el especialista en la técnica sin salirse del marco ni del alcance de la presente invención.

De acuerdo con una realización particular de esta segunda variante, las etapas a'1) y a'2) pueden realizarse simultáneamente.

Durante la etapa a'2) y de acuerdo con una variante de este procedimiento, una fracción de los componentes de la fase externa cuando ésta se utiliza, particularmente los agentes que favorecen la fluidización tales como almidón, sílice y/o talco, puede introducirse en la suspensión a atomizar.

La atomización es un procedimiento bien conocido por el especialista en la técnica, que ha estado reservado durante mucho tiempo al campo de la investigación agroalimentaria. La atomización consiste en reducir un cuerpo a partículas finas, a partir de su estado líquido. Se trata por tanto de atomizar una solución o una suspensión de uno o de varios sólidos mediante un tubo u otro sistema (por ejemplo, turbina) y a continuación evaporar el disolvente de las gotitas formadas.

De acuerdo con la invención, la etapa a'3) de atomización se realiza preferiblemente con ayuda de un tubo bi-flujo, de un tubo a alta presión o de una turbina, con un caudal comprendido entre 3 y 7 kg/h, preferiblemente aproximadamente 5 kg/h.

La naturaleza del polvo resultante está en función de varias variables, particularmente la concentración inicial del soluto, la distribución del tamaño de las gotitas obtenidas y el índice de disolvente extraído.

De manera general, las partículas de polvo atomizado son homogéneas, esféricas, de tamaño uniforme y de densidad reducida con una disolución rápida.

La homogeneidad del tamaño de las partículas y su forma esférica dan polvos que presentan una buena fluidez y por tanto comprimibles directamente.

De acuerdo con la invención, la etapa d) de compresión puede realizarse por ejemplo mediante mezcla en seco y compresión directa, en presencia o no de una fase externa como se ha descrito anteriormente.

De acuerdo con una realización particularmente ventajosa de la invención, puede prepararse una forma farmacéutica final de acuerdo con un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- la preparación de un producto semi-elaborado en forma atomizada, de acuerdo con la segunda variante del procedimiento descrito anteriormente,
- la mezcla del producto atomizado con una fase externa, y
- la compresión de dicha mezcla o su distribución en cápsulas.

La forma farmacéutica preparada de este modo permite mejorar la disolución del fenofibrato e incrementar de este modo su absorción intestinal. La invención proporciona por tanto un procedimiento de preparación de una composición

ES 2 283 821 T3

farmacéutica en forma de producto intermedio secado por atomización, que comprende un principio activo fenofibrato que presenta una disolución de al menos el 50% a los 15 minutos, superior al 80% a los 30 minutos, al 85% a los 45 minutos y superior al 90% a los 60 minutos, como se ha medido de acuerdo con el método de paleta giratoria a 75 vueltas/minuto de acuerdo con la Farmacopea Europea, en un medio de disolución compuesto por lauril sulfato sódico 0,1 M en solución acuosa a 37°C.

Además de las anteriores disposiciones, la invención comprende también otras disposiciones resultantes de la descripción a la que siguen, referentes a ejemplos de preparación de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención a base de fenofibrato así como a un ejemplo que describe un estudio que compara la velocidad de disolución de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención con la de la especialidad comercial Lipanthyl® 160 mg.

Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos se proporcionan únicamente como ilustración del objeto de la invención, del que de ninguna manera constituyen una limitación.

Ejemplo 1

Preparación de composiciones farmacéuticas a base de fenofibrato mediante atomización

Se prepara una solución de tampón succinato de pH 4,6 mediante la mezcla de 23,6 g de ácido succínico y 164 ml de sosa 1 N en agua, en cantidad suficiente para tener 2 litros de solución tampón. A esta solución, se le añaden a continuación 8 g de lauril sulfato sódico (LSNa).

A continuación se añaden, en agitación magnética y homogenización durante 10 minutos a 10.000 vueltas/minuto con ayuda de un mezclador/homogenizador TURRAX®, 400 g de fenofibrato micronizado y 40 g de un polímero insoluble en agua a pH superior o igual a 5: copolímero catiónico de ácido metacrílico que tiene un grupo dimetilaminoetilo comercializado con la denominación EUDRAGIT® E 100 o EUDRAGIT® E PO.

Se obtiene una suspensión que a continuación se atomiza en una cámara de atomización equipada con un tubo bi-flujo con un caudal de 5 kg/h.

El producto atomizado de este modo (fenofibrato modificado: 195 mg) se mezcla a continuación con una fase externa cuya composición se indica en la Tabla I mostrada a continuación:

TABLA I

	FORMULACIONES				
Excipientes (en mg)	A	B	C	D	E
Celulosa microcristalina	200	200	200	225	225
Crospovidona	42	-	-	-	-
Croscarmelosa sódica	-	42	42	42	-
Carboximetilalmidón sódico	-	-	-	-	42
PEG 6000	3	50	-	-	-
Estearato de magnesio	50	-	50	25	25
Sílice coloidal anhidra	-	3	3	3	3

A continuación, se comprime la mezcla obtenida de este modo para dar las formulaciones galénicas A a E en forma de comprimidos que contienen cada uno 195 mg de fenofibrato modificado que corresponden a 160 mg de fenofibrato.

Ejemplo 2

Preparación de una formulación farmacéutica a base de fenofibrato mediante granulación LAF

5 Con ayuda de un mezclador de polvo, se mezclan 8 g de LSNa, 400 g de fenofibrato micronizado y 24 g de ácido succínico.

Esta mezcla se granula a continuación en lecho de aire fluidizado en presencia de un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5 (Eudragit® E) a 12,5 g en 100 g de una mezcla de propanol/acetona 60/40 (v/v).

El producto de granulación (fenofibrato modificado: 195 mg) se mezcla a continuación con una fase externa en las proporciones indicadas a continuación en la tabla II, para conducir a la formulación F:

TABLA II

Excipientes (en mg)	Formulación F
Celulosa microcristalina	225
Carboximetilalmidón sódico	42
Estearato de magnesio	25
Sílice coloidal anhidra	3

30 A continuación, se comprime directamente la formulación F para dar comprimidos F que contienen cada uno 195 mg de fenofibrato modificado, que corresponden a 160 mg de fenofibrato.

Ejemplo 3

35 *Estudio comparativo de los perfiles de disolución de las formulaciones A a F en comparación con la de lipanthyl® 160 mg*

Los comprimidos comercializados con la denominación Lipanthyl® 160 mg contienen 160 mg de fenofibrato micronizado, así como una mezcla de excipientes compuesta por LSNa, lactosa monohidrato, polividona, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, crospovidona y estearil fumarato sódico. Estos comprimidos corresponden a la composición farmacéutica como se describe también en la Solicitud de Patente FR-A-2 758 459.

Este estudio de disolución consiste en medir la velocidad de disolución de los comprimidos ensayados de acuerdo con el método de la paleta giratoria, a 75 vueltas/minuto de acuerdo con la Farmacopea Europea (4ª edición, párrafo 2.9.3), en un medio de disolución compuesto por LSNa 0,1 M a 37°C.

Para cada comprimido, se ha medido la disolución a los 15, 30, 45 y 60 minutos.

Los resultados obtenidos figuran en la tabla III mostrada a continuación (los valores indicados son las medias de tres medidas de los % de disolución):

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA III

FORMULACIONES	TIEMPO (en minutos)			
	15	30	45	60
A	57	84	89	91
B	78	86	89	89
C	78	86	89	90
D	88	95	95	100
E	84	92	94	96
F	83	87	90	93
Lipanthyl® 160 mg	75	100	100	100

Estos resultados demuestran que las formulaciones de acuerdo con la invención permiten conseguir índices de disolución de al menos el 50% a los 15 minutos, superiores al 80% a los 30 minutos, al 85% a los 45 minutos y superiores al 90% a los 60 minutos.

Por consiguiente, las formulaciones de acuerdo con la presente invención, aunque son más sencillas y menos costosas de preparar que las composiciones descritas en la Solicitud de Patente FR-A-2 758 559, permiten alcanzar índices de disolución totalmente satisfactorios y comparables al obtenido con el Lipanthyl 160 mg.

Ejemplo 4

Preparación de composiciones farmacéuticas a base de fenofibrato mediante atomización

Se prepara una solución ácida que tiene un pH comprendido entre 2 y 5, mediante mezcla de 1 kg de ácido succínico en 20 l de agua. A esta solución se le añaden a continuación 3 kg de LSNa.

De forma paralela, se prepara una solución a base de almidón y de sílice mediante adición de 13 a 15 kg de almidón modificado lipófilo comercializado con la denominación Amidon EmCap® por la compañía Cerestar, y de 1 a 2,5 kg de sílice coloidal comercializada con la denominación Tixosil® por la compañía Rhodia en 40 l de agua.

A continuación se añaden, en agitación magnética y homogenización durante 10 minutos a 10.000 vueltas/minuto con ayuda de un mezclador planetario, 15 kg de fenofibrato micronizado, de 0,5 a 1 kg de un polímero insoluble comercializado con la denominación EUDRAGIT® E PO, así como aproximadamente 50 kg de la solución a base de almidón y de sílice.

A continuación se obtiene una suspensión que se atomiza posteriormente como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 1.

El producto atomizado de este modo (fenofibrato modificado) se incorpora a continuación en la fórmula a razón del 55 al 65% (o sea aproximadamente 350 a 400 mg, de acuerdo con el título de fenofibrato), en la mezcla llamada de fase externa cuya composición se indica en la Tabla IV a continuación:

TABLA IV

	FORMULACIONES
Excipientes (en mg)	G
Manitol	90
Celulosa microcristalina	80-90
Croscarmelosa sódica	42
Estearato de magnesio	2 a 2,5
Silice coloidal anhidra	3 a 6,5

A continuación, se comprime la mezcla obtenida de este modo para dar una formulación galénica final G en forma de comprimidos que contienen cada uno de 350 a 400 mg de fenofibrato modificado correspondientes a 160 mg de fenofibrato.

Ejemplo 5

Estudio comparativo de los perfiles de disolución de la formulación G en comparación con la de lipanthyl® 160 mg

Este estudio de disolución se ha realizado utilizando los comprimidos comercializados con la denominación Lipanthyl® 160 mg, así como la composición G preparada anteriormente en el ejemplo 4. El estudio de la velocidad de disolución se ha realizado de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 3.

Para cada comprimido, la disolución se ha medido a los 15, 30, 45, y 60 minutos.

Los resultados obtenidos figuran en la tabla V a continuación (los valores indicados son las medias de tres medidas de % de disolución):

TABLA V

FORMULACIONES	TIEMPO (en minutos)			
	15	30	45	60
G	77	98	99	99
Lipanthyl® 160 mg	75	100	100	100

Al igual que en el ejemplo 3, estos resultados demuestran que la formulación de acuerdo con la invención permite conseguir índices de disolución de al menos el 50% a los 15 minutos, superiores al 80% a los 30 minutos, al 85% a los 45 minutos y superiores al 90% a los 60 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida, destinada a la administración por vía oral, **caracterizada** porque contiene dentro de una única y misma fase (fase interna):

- al menos un principio activo lipófilo sólido y micronizado,
- al menos un agente tensioactivo,
- al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, y
- al menos un ácido orgánico o mineral.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el principio activo lipófilo se selecciona entre hipolipidemiantes, hormonas esteroideas, antifúngicos, retinoides, anti-inflamatorios esteroideos, anti-inflamatorios no esteroideos, anti-retrovirales, inhibidores de proteasas, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antieméticos, vitaminas liposolubles, medicamentos del sistema cardiovascular, antiagregantes plaquetarios, anticancerosos, ciertos extractos vegetales y sus principios activos aislados o derivados, inmunosupresores, medicamentos del sistema nervioso central, agentes antimigraña, antibióticos y antiparasitarios.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque los hipolipidemiantes se seleccionan entre 1-metiletil éster del ácido 2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)-2-metil-propanoico (fenofibrato), bezafibrato, ciprofibrato, gemfibrozil, probucol, tiadenol, simvastatina, mevastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, y melinamida.

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque las hormonas esteroideas se seleccionan entre estrógenos derivados y ésteres de estradiol, progesterona, danazol, testosterona y ésteres y derivados de testosterona, antiandrógenos, inhibidores de la 5 α -reductasa, inhibidores competitivos de la testosterona, derivados de la quinazolina y agonistas/antagonistas no esteroideos de los receptores de estrógenos.

5. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque los agentes antifúngicos se seleccionan entre itraconazol, miconazol, cetoconazol, fluconazol, griseofulvina, amfotericina B y terbinafina.

6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el principio activo lipófilo es fenofibrato, progesterona o itraconazol.

7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el principio activo representa del 10 al 90% en peso del peso total de la composición farmacéutica.

8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el agente tensioactivo se selecciona entre compuestos que presentan un valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) superior o igual a 15.

9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque el agente tensioactivo se selecciona entre lauril sulfato sódico (HLB 40), poloxámeros (HLB 16-29), éteres de macrogol de alcoholes orgánicos (HLB 15-18), y los ésteres de sacarosa de ácidos orgánicos (HLB 15-16).

10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada** porque el agente tensioactivo es lauril sulfato sódico.

11. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el agente tensioactivo representa del 1 al 10% en peso del peso total de dicha composición.

12. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el agente tensioactivo se presenta en forma sólida.

13. Composición de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada** porque el agente tensioactivo se co-microniza con el principio activo.

14. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la relación ponderal de principio activo/agente tensioactivo está comprendida entre 100/1 y 5/1.

15. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque los polímeros catiónicos insolubles en agua a pH superior o igual a 5 se seleccionan entre polímeros acrílicos que contienen un grupo amina terciaria.

ES 2 283 821 T3

16. Composición de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizada** porque dichos polímeros se seleccionan entre polímeros de tipo metacrilato aminoalquilo solubles a pH inferior a 5.

17. Composición de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada** porque dichos polímeros se seleccionan entre terpolímero de poli(dimetilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato y terpolímero de poli(dietilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato.

18. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el o los polímeros catiónicos insolubles en agua a pH superior o igual a 5, representan del 0,5 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

19. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la relación ponderal de polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5/principio activo, está comprendida entre 1/5 y 1/30.

20. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el ácido orgánico o mineral se selecciona entre ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.

21. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el ácido orgánico o mineral representa del 1 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

22. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la relación ponderal de ácido orgánico o mineral/polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, está comprendida entre 6/1 y 0,25/1.

23. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la proporción de principio activo lipófilo/ácido mineral u orgánico está comprendida entre 1/1 y 30/1.

24. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque comprende, en peso con respecto al peso total de la composición:

- del 40 al 80% de fenofibrato como principio activo lipófilo,
- del 2 al 10% de agente tensioactivo,
- del 2 al 10% de un terpolímero de poli(dimetilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato, y
- del 2,5 al 5% de un ácido mineral u orgánico.

25. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene fenofibrato como principio activo lipófilo y presenta una disolución de al menos el 50% a los 15 minutos, superior al 80% a los 30 minutos, superior al 85% a los 45 minutos y superior al 90% a los 60 minutos, como se ha medido de acuerdo con el método de la paleta giratoria a 75 vueltas/minuto de acuerdo con la Farmacopea Europea, en un medio de disolución compuesto por lauril sulfato sódico 0,1 M en solución acuosa a 37°C.

26. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la fase interna contiene uno o varios excipientes seleccionado entre agentes diluyentes y/o aglutinantes, agentes disgregantes y adyuvantes de pulverización, compresión, lubricado y fluidización.

27. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque comprende además una fase externa que comprende uno o varios excipientes.

28. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- a) la mezcla de al menos un principio activo lipófilo sólido y micronizado, de al menos un agente tensioactivo, de al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5 y de al menos un ácido orgánico o mineral,
- b) la granulación o atomización de la mezcla obtenida anteriormente en la etapa a),
- c) la adición opcional de una fase externa que comprende uno o varios excipientes y después
- d) la compresión o la distribución en cápsulas de la mezcla obtenida después de la etapa b) o c) cuando se realiza esta última.

ES 2 283 821 T3

29. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, **caracterizado** porque comprende una etapa preliminar de co-micronización del principio activo con el o los agentes tensioactivos.

5 30. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29, **caracterizado** porque la etapa b) se realiza mediante granulación y la mezcla de los constituyentes durante la etapa a) comprende las siguientes sub-etapas:

a1) la preparación de una solución o de una suspensión que comprende al menos un ácido orgánico o mineral y al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, en un líquido de granulación,

10 a2) la pulverización de la mezcla preparada anteriormente en la etapa a1) sobre el principio activo micronizado y mezclado previamente con el agente tensioactivo sólido o co-micronizado con dicho principio activo, a una temperatura compatible con la estabilidad física de las sustancias empleadas en la formulación,

15 a3) la recuperación de los granulados fluidizados obtenidos de este modo,

a4) el calibrado, de los granulados fluidizados, y

a5) el secado de los granulados fluidizados.

20 31. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado** porque dicho polímero es un terpolímero de poli(dimetilaminoetil)metacrilato, de metilmetacrilato y de butilmetacrilato y el líquido de granulación es una mezcla de propanol/acetona.

25 32. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29, **caracterizado** porque la etapa b) se realiza mediante atomización y la mezcla de de los constituyentes durante la etapa a) comprende las siguientes sub-etapas:

a'1) la preparación de una solución ácida o tampón que contiene un ácido mineral u orgánico y una base fuerte, presentando dicha solución un pH inferior a 5,

30 a'2) la preparación de una suspensión, por adición a esta solución tampón, de al menos un principio activo lipófilo sólido y micronizado, de al menos un agente tensioactivo, opcionalmente co-micronizado con dicho principio activo y de al menos un polímero catiónico insoluble en agua a pH superior o igual a 5, en agitación.

35 a'3) la atomización de dicha suspensión,

a'4) la recuperación del producto atomizado.

40

45

50

55

60

65