



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 250 141**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **00939365 .3**

96 Fecha de presentación : **25.05.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1180020**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2002**

54 Título: **Matrices porosas de fármacos y métodos para fabricarlos.**

30 Prioridad: **27.05.1999 US 136323 P**
08.10.1999 US 158659 P
04.11.1999 US 433486
02.03.2000 US 186310 P

45 Fecha de publicación de la mención y de la
traducción de patente europea: **16.04.2006**

45 Fecha de la publicación de la mención de la
patente europea modificada BOPI: **05.11.2009**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente
europea modificada: **05.11.2009**

73 Titular/es: **Acusphere, Inc.**
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472, US

72 Inventor/es: **Straub, Julie;**
Bernstein, Howard;
Chickering, Donald, E. III;
Khatak, Sarwat y
Randall, Greg

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 250 141 T5

DESCRIPCIÓN

Matrices porosas de fármacos y métodos para fabricarlos.

5 Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere generalmente a formulaciones de fármacos, especialmente fármacos que tienen baja solubilidad, y más particularmente a métodos para elaborar formulaciones de tales fármacos para mejorar su velocidad de disolución.

La biodisponibilidad de un fármaco puede estar limitada por una dilución escasa del fármaco en fluidos corporales acuosos después de la administración. Por lo tanto, esta etapa limitativa de la velocidad puede ser crítica para alcanzar rápidamente niveles de fármaco terapéuticamente eficaces.

Enfoques tradicionales para el aporte parental de fármacos escasamente solubles incluyen usar grandes volúmenes de diluyentes acuosos, agentes solubilizantes, detergentes, disolventes no acuosos o soluciones de pH no fisiológico. Sin embargo, estas formulaciones pueden incrementar la toxicidad sistémica de la formulación de fármaco o dañar los tejidos corporales en el sitio de administración.

Por ejemplo, el paclitaxel es un producto natural que se ha observado que posee actividad citotóxica y antitumoral. Aunque tiene una reputación inequívoca de un enorme potencial terapéutico, el paclitaxel como agente terapéutico tiene algunas desventajas relacionadas con los pacientes. Estas provienen, en parte, de su solubilidad extremadamente baja en agua, que hace difícil proporcionarlo en forma de dosificación adecuada. Debido a la escasa solubilidad acuosa del paclitaxel, la formulación clínica actualmente aprobada (FDA de EE.UU.) consiste en una solución de 6 mg/ml de paclitaxel en aceite de ricino polietoxilado (CREMOPHOR EL™) y alcohol deshidratado al 50%. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 48:1520-24 (1991). En algunos casos, se producen reacciones intensas, incluyendo hipersensibilidad, junto con el CREMOPHOR™ administrado junto con paclitaxel para compensar su baja solubilidad en agua. Como resultado de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad para las formulaciones comerciales de paclitaxel y el potencial de la precipitación de paclitaxel en la sangre, la formulación debe infundirse durante varias horas. Además, los pacientes deben ser pretratados con esteroides y antihistaminas antes de la infusión. En respuesta a la hipersensibilidad relacionada con el CREMOPHOR™, el reconocimiento creciente de la esperanza del paclitaxel como un antineoplástico y lo poco deseable de tener que infundir el paclitaxel durante varias horas, sigue existiendo una necesidad de desarrollar formulaciones mejoradas del paclitaxel que puedan administrarse como inyecciones en bolo. De forma similar, sería ventajoso administrar docetaxel mediante inyección en bolo, en vez de mediante infusión después de la disolución del fármaco en Polysorbate 80 al 100%, como es la práctica actual.

Otros enfoques para el aporte parenteral de fármacos escasamente solubles se han dirigido a la forma física del propio fármaco. Puesto que la velocidad de disolución de una partícula de fármaco está relacionada directamente con su superficie específica disponible para entrar en contacto con el medio acuoso en el sitio de administración o sitio de absorción, se han desarrollado métodos para preparar fármacos en forma nanoparticulada en un esfuerzo de maximizar la superficie específica del fármaco, según se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.534.270 de De Castro y la Patente de EE.UU. N° 5.587.143 de Wong. Sin embargo, las nanopartículas pueden ser difíciles de producir y mantener en una forma estable debido a la tendencia de las nanopartículas a flocular o aglomerarse, particularmente sin la presencia de agentes de modificación superficial adsorbidos o revestidos sobre las partículas. Por otra parte, las técnicas de molienda o trituración en húmedo, que se emplean típicamente para la nanonización, pueden no ser deseables, ya que puede llevar varios días procesar una sola partida, el aumento a escala del procedimiento de molienda o trituración puede ser difícil y/o costoso, el procedimiento puede ser difícil de efectuar asépticamente y es difícil eliminar la liberación de medio de molienda en el producto.

Otros esfuerzos dirigidos a mejorar la velocidad de disolución se han orientado a aportar el fármaco como una dispersión en una matriz soluble en agua o biodegradable, típicamente en forma de micropartículas polímeras. Por ejemplo, la velocidad de disolución de dexametasona supuestamente se mejoraba atrapando el fármaco en microesferas de quitosano elaboradas mediante secado por pulverización (Genta y otros, *S.T.P. Pharma Sciences* 5(3):202-07 (1995)). De forma similar, otros han presentado velocidades de disolución mejoradas al mezclar un polvo de fármaco escasamente soluble con una gelatina soluble en agua, que presumiblemente hace hidrófila la superficie del fármaco (Imai y otros, *J. Pharm. Pharmacol.*, 42:615-19 (1990)).

Esfuerzos relacionados se han dirigido a formar matrices porosas relativamente grandes de fármacos de baja solubilidad. Por ejemplo, Roland y Paeratakul, "Spherical Agglomerates of Water-Insoluble Drugs", *J. Pharma. Sci.*, 78(11):964-67 (1989) describe preparar cuentas que tienen un contenido de fármaco de baja solubilidad de hasta 98%, en donde las cuentas tienen una estructura interna porosa. Sin embargo, tales cuentas grandes son inadecuadas para la administración parenteral y las cuentas tienen menos superficie específica y velocidades de disolución inferiores que las partículas menores.

El documento WO 99/56731, pertinente de acuerdo con el Artículo 54(3)(4) EPC, describe matrices formadas de polímero y compuestos hidrófobos para alterar la cinética de liberación de fármaco.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones que mejoren la velocidad de disolución de fármacos, especialmente fármacos que tienen baja solubilidad acuosa, y proporcionar métodos para elaborar tales composiciones.

5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones que proporcionen disolución mejorada de fármacos, especialmente fármacos de baja solubilidad acuosa, en una formulación adecuada para la administración mediante una variedad de rutas, incluyendo, pero no limitadas a, administración parenteral, mucosal, oral y tópica, para un efecto local, regional o sistémico.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones que proporcionen una disolución mejorada de paclitaxel en una formulación adecuada para la administración mediante una variedad de rutas, incluyendo, pero no limitadas a, administración parenteral, mucosal, oral y tópica, para un efecto local, regional o sistémico.

15 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar composiciones de paclitaxel o docetaxel sin los agentes solubilizantes requeridos presentes en formulaciones comerciales actuales.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar composiciones, particularmente paclitaxel o docetaxel, para administración como una inyección en bolo en lugar de mediante infusión.

20

Sumario de la invención

Se proporcionan fármacos en una forma de matriz porosa en la que la velocidad de disolución del fármaco se mejora cuando la matriz está en contacto con un medio acuoso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se especifican en la reivindicación 8 adjunta. En una realización preferida, se proporcionan fármacos de baja solubilidad acuosa en una forma de matriz porosa que forma micropartículas cuando la matriz se pone en contacto con un medio acuoso. La matriz porosa con fármacos de baja solubilidad acuosa da durante el contacto con un medio acuoso micropartículas que tienen un diámetro medio entre aproximadamente 0,1 y 5 μm y una superficie específica total mayor que aproximadamente 0,5 m^2/ml . La matriz porosa seca está preferiblemente en forma de polvo seco que tiene una densidad TAP menor que o igual a 1,0 g/ml.

En una realización preferida, el fármaco es un taxano. Por ejemplo, puede proporcionarse paclitaxel o docetaxel en forma de matriz porosa que forma nanopartículas y micropartículas del fármaco cuando la matriz se pone en contacto con un medio acuoso.

35

Las matrices porosas que contienen el fármaco se elaboran usando un método para elaborar una matriz porosa de fármaco que comprende

- (a) disolver un fármaco en un disolvente volátil orgánico para formar una solución de fármaco,
- (b) combinar al menos un agente formador de poros sólido volátil con la solución de fármaco para formar una emulsión, suspensión o segunda solución que contiene el agente formador de poros,
- (c) incorporar al menos un agente humectante a la emulsión, suspensión o segunda solución y
- (d) retirar el disolvente volátil y el agente formador de poros de la emulsión, suspensión o segunda solución para dar la matriz porosa de fármaco,

con tal de que la matriz no se forme al disolver 18 gramos de poliláctido-co-glicólido (50:50) (VI 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g de diaraquidoilfosfatidilcolina en 600 ml de cloruro de metileno para formar una solución de polímero; disolver 38,9 mg de Eosin Y en 38,9 ml de una solución de bicarbonato amónico de 0,18 g/ml para formar una solución de eosina; emulsificar la solución de eosina con la solución de polímero usando un homogeneizador a 7000 rpm durante 8 minutos; bombear la solución a un caudal de 20 ml/min y secar por pulverización usando un secador de pulverización de laboratorio, en donde la temperatura del aire de entrada es 40°C, para formar micropartículas.

En una realización preferida, el secado por pulverización, opcionalmente seguido por liofilización, secado el lecho fluido o secado a vacío, se usa para retirar los disolventes y el agente formador de poros.

60 En una realización preferida, la matriz porosa de fármaco se reconstituye con un medio acuoso y se administra parenteralmente, tal como intramuscularmente, subcutáneamente o intravenosamente. Alternativamente, la matriz porosa de fármaco puede procesarse adicionalmente usando técnicas estándar como tabletas o cápsulas para administración oral o como supositorios rectales, aportarse usando un inhalador de polvo seco para administración pulmonar o mezclarse/procesarse como una crema o pomada para administración tópica.

65

Una ventaja de las formulaciones de matrices porosas de fármaco es que pueden administrarse como un bolo, cuando el fármaco, tal como paclitaxel, normalmente debe infundirse para evitar la precipitación del fármaco. Al evitar la precipitación del fármaco *in vivo*, las formulaciones también pueden administrarse intraarterialmente, intravenosamente,

te, localmente, intracranalmente, intratecalmente o, si es apropiado, directamente en un tumor. Una ventaja adicional es que las formulaciones pueden administrarse en volúmenes reducidos.

En una realización, la matriz incluye además un excipiente pegilado, tal como fosfolípido pegilado, con el fármaco. El excipiente pegilado protege al fármaco de la captación de macrófagos, lo que prolonga su semivida o mejora la biodisponibilidad del fármaco.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* de prednisona no formulada y prednisona en forma de matriz porosa.

La Figura 2 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* de griseofulvina no formulada y griseofulvina en forma de matriz porosa.

La Figura 3 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* de nifedipina no formulada y nifedipina en forma de matriz porosa.

La Figura 4 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* de naproxeno no formulado y naproxeno en forma de matriz porosa.

La Figura 5 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* de paclitaxel no formulado y paclitaxel en forma de matriz porosa.

La Figura 6 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* para diversas formas de matrices porosas de nifedipina.

La Figura 7 es una gráfica de la velocidad de disolución (porcentaje disuelto frente al tiempo) *in vitro* para diversas formas de matrices porosas de griseofulvina.

La Figura 8 es una gráfica de niveles plasmáticos de nifedipina frente al tiempo después de la administración intravenosa de una matriz de nifedipina reconstituida en perros.

La Figura 9 muestra la estructura química de compuestos de taxano, incluyendo paclitaxel y docetaxel.

Descripción detallada de la invención

La velocidad de disolución de fármacos puede mejorarse al elaborar el fármaco en una forma de matriz porosa, incrementando sustancialmente la superficie específica del fármaco disponible para entrar en contacto con fluidos biológicos acuosos en el sitio de administración de la composición de fármaco. El método para elaborar la matriz porosa de fármaco incluye las etapas de (a) disolver un fármaco en un disolvente volátil para formar una solución de fármaco, (b) combinar al menos un agente formador de poros con la solución de fármaco para formar una emulsión, suspensión o segunda solución, y (c) retirar el disolvente volátil y el agente formador de poros de la emulsión, suspensión o segunda solución para dar la matriz porosa de fármaco, según se define en la reivindicación 1.

En una realización preferida, se proporcionan composiciones farmacéuticas para paclitaxel o docetaxel, sin el agente solubilizante CREMOPHORTM o Polysorbate 80, respectivamente, en donde la composición farmacéutica puede administrarse como un bolo. Las composiciones son polvos secos porosos que al añadir un medio acuoso forman una suspensión de nanopartículas y micropartículas del fármaco.

I. Composiciones de la Matriz de Fármaco

La matriz porosa de fármaco es al menos 1 a 95%, preferiblemente al menos aproximadamente 10% y más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 70%, en peso de fármaco. Las matrices también pueden contener excipientes hidrófilos tales como polímeros o azúcares solubles en agua, agentes humectantes tales como tensioactivos, y agentes de tonicidad.

La forma de la matriz de fármaco (polvo de fármaco) es crítica para la velocidad de disolución. La matriz debe contener micropartículas de fármaco, que preferiblemente tienen un diámetro medio entre aproximadamente 0,1 y 5 μm . En una realización, el diámetro medio de las micropartículas está entre aproximadamente 1 y 5 μm . La superficie específica total promedio de las micropartículas contenidas dentro de la matriz porosa, que está típicamente en la forma de un polvo seco, es 0,5 m^2/ml o mayor, preferiblemente 0,9 m^2/ml o mayor. Los valores de la superficie específica total para las micropartículas pueden determinarse usando equipo y técnicas Coulter Counter estándar.

La matriz de fármaco debe ser suficientemente porosa para dar, al entrar en contacto con un medio acuoso, micropartículas que tengan estos parámetros. Medidas útiles para caracterizar la porosidad de la matriz de fármaco son la densidad aparente o la densidad determinada por presión transaxial ("TAP") de la matriz porosa seca (polvo seco) y la superficie específica total (suma de superficie específica interna y externa) de la matriz porosa seca. La densidad

determinada por TAP es preferiblemente menor que o igual a 1,0 g/ml, más preferiblemente menor que 0,8 g/ml. Este nivel de porosidad de la matriz, caracterizado por la densidad, proporciona suficiente superficie específica para mejorar el humedecimiento de la matriz porosa de fármaco y mejorar la disolución del fármaco. La superficie específica total de la matriz porosa puede medirse, por ejemplo, mediante análisis de la superficie específica determinada según BET.

5 En algunas realizaciones, la superficie específica total de la matriz porosa es preferiblemente mayor que 0,1 m²/g, más preferiblemente mayor que o igual a 0,2 m²/g. Este nivel de superficie específica total proporciona suficiente superficie específica para mejorar el humedecimiento de la matriz porosa seca y mejorar la disolución del fármaco.

1. Fármacos

10 Una amplia variedad de fármacos es útil en los métodos y las composiciones descritos aquí. En una realización preferida, el fármaco es un fármaco de baja solubilidad acuosa. Según se usa aquí, el término “baja solubilidad acuosa” significa que el fármaco tiene una solubilidad de menos de aproximadamente 10 mg/ml, y preferiblemente menos de aproximadamente 5 mg/ml, en medios acuosos a temperaturas y pH aproximadamente fisiológicos. Según se usa aquí, el término “fármaco” se refiere a moléculas químicas o biológicas que proporcionan un efecto terapéutico, diagnóstico o profiláctico *in vivo*. Una clase particularmente preferida de fármacos es los taxanos.

(i) Taxanos

20 Los taxanos son citotóxicos anticancerígenos que estabilizan los microtúbulos celulares. Compuestos de taxano útiles en las composiciones y los métodos descritos aquí incluyen paclitaxel y docetaxel, así como sus análogos naturales y sintéticos que poseen actividad anticancerígena o antiangiogénica. El paclitaxel y el docetaxel tienen actividad sustancial, y uno o ambos de estos agentes están ampliamente aceptados como componentes de la terapia para carcinomas avanzados de mama, pulmón y ovario. El paclitaxel ha sido recientemente aprobado en los EE.UU. de

25 A. para el tratamiento adyuvante de carcinoma de mama positivo en los nódulos en fase inicial. La estructura química de los taxanos, incluyendo el paclitaxel y el docetaxel, se muestra en la Figura 9.

(ii) Otros Fármacos

30 Otros fármacos contemplados para el uso en las composiciones descritas aquí incluyen las siguientes categorías y ejemplos de fármacos que forman alternativas de estos fármacos tales como formas de sal, formas de ácido libre, formas de base libre e hidratos alternativos:

35 *analgésicos/antipiréticos* (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno sódico, buprenorfina, hidrocloruro de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, hidrocloruro de meperidina, hidrocloruro de hidromorfona, morfina, oxicodona, codeína, bitartrato de dihidrocodeína, pentazocina, bitartrato de hidrocodona, levorfanol, diflumisal, salicilato de trolamina, hidrocloruro de nalbufina, ácido mefenámico, butorfanol, salicilato de colina, butalbital, citrato de feniltoloxamina, citrato de difenhidramina, metotrimetoprima, hidrocloruro de cinamedrina y meprobamato);

40 *antiasmáticos* (por ejemplo, ketotifeno y traxanox);

antibióticos (por ejemplo, neomicina, estreptomina, cloramfenicol, cefalosporina, ampicilina, penicilina, tetraciclina y ciprofloxacina);

45 *antidepresivos* (por ejemplo, nefopam, oxipertina, doxepina, amoxapina, trazodona, amitriptilina, maprotilina, fenelzina, desipramina, nortriptilina, tranilcipromina, fluoxetina, doxepina, imipramina, pamoato de imipramina, isocarboxazida, trimipramina y protriptilina);

antidiabéticos (por ejemplo, biguanidas y derivados de sulfonilurea);

50 *agentes antifúngicos* (por ejemplo, griseofulvina, ketoconazol, itraconazol, anfotericina B, nistatina y candicidina);

55 *agentes antihipertensivos* (por ejemplo, propranolol, propafenona, oxiprenolol, nifedipina, reserpina, trimetafán, fenoxibenzamina, hidrocloruro de pargilina, deserpidina, diazóxido, monosulfato de guanetidina, minoxidil, rescinamina, nitroprusido sódico, rauwolfia serpentina, alseroxilón y fentolamina);

antiinflamatorios (por ejemplo, indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ramifenazona, piroxicam (no esteroideos), cortisona, dexametasona, fluzacort, celecoxib, rofecoxib, hidrocortisona, prednisolona y prednisona (esteroideos));

60 *antineoplásicos* (por ejemplo, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, camptotecina y sus derivados, fenesterina, vinblastina, vincristina, tamoxifeno y piposulfano);

65 *agentes antiansiedad* (por ejemplo, lorazepam, buspirona, prazepam, clordiazepóxido, oxazepam, clorazepato dipotásico, diazepam, pamoato de hidroxizina, hidrocloruro de hidroxizina, alprazolam, droperidol, halazepam, clormezanona y dantroleno);

ES 2 250 141 T5

agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, mizoribina y FK506 (tacrolimus));

agentes antimigrañosos (por ejemplo, ergotamina, propanolol, mucato de isometepteno y dicloralfenazona);

5 *sedantes/hipnóticos* (por ejemplo, barbituratos tales como pentobarbital y secobarbital; y benzodiazapinas tales como hidrocloruro de flurazepam, triazolam y midazolam);

10 *agentes antianginales* (por ejemplo, bloqueadores beta-adrenérgicos; bloqueadores de canales del calcio tales como nifedipina y diltiazem; y nitratos tales como nitroglicerina, dinitrato de isosórbido, tetranitrato de pentaeritritol y tetranitrato de eritritilo);

15 *agentes antipsicóticos* (por ejemplo, haloperidol, succinato de loxapina, hidrocloruro de loxapina, tioridazina, hidrocloruro de tioridazina, tiotixeno, flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, trifluoperazina, clorpromazina, perfenazina, citrato de litio y proclorperazina);

agentes antimaníacos (por ejemplo, carbonato de litio);

20 *antiarrítmicos* (por ejemplo, tosilato de bretilio, esmolol, verapamilo, amiodarona, encainida, digoxina, digitoxina, mexiletina, fosfato de disopiramida, procainamida, sulfato de quinidina, gluconato de quinidina, poligalacturonato de quinidina, acetato de flecainida, tocainida y lidocaína);

agentes antiartríticos (por ejemplo, fenilbutazona, sulindac, penicilamina, salsalato, piroxicam, azatioprina, indometacina, meclofenamato, tiomalato de oro y sodio, ketoprofeno, auranofina, aurotioglucosa y tolmetina sódica);

25 *agentes antigotosos* (por ejemplo, colchicina y alopurinol);

anticoagulantes (por ejemplo, heparina, heparina sódica y warafina sódica);

30 *agentes trombolíticos* (por ejemplo, uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa);

agentes antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido aminocaproico);

agentes hemorreológicos (por ejemplo, pentoxifilina);

35 *agentes antiplaquetarios* (por ejemplo, aspirina);

anticonvulsivos (por ejemplo, ácido valproico, divalproex sódico, fenitoína, fenitoína sódica, clonazepam, primidona, fenobarbital, carbamazepina, amobarbital sódico, metsuximida, metarbitol, mefobarbital, mefenitoína, fensuximida, parametadiona, etotoína, fenacemida, secobarbital sódico, clorazefato dipotásico y trimetadiona);

40 *agentes antiparkinsonianos* (por ejemplo, etosuximida);

45 *antihistaminas/antipruríticos* (por ejemplo, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, hidrocloruro de ciproheptadina, terfenadina, fumarato de clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, maleato de dexclorfeniramina y metdilazina);

agentes útiles para la regulación del calcio (por ejemplo, calcitonina y hormona paratiroidea);

50 *agentes antibacterianos* (por ejemplo, sulfato de amikacina, aztreonam, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, metronidazol, hidrocloruro de metronidazol, sulfato de gentamicina, hidrocloruro de lincomicina, sulfato de tobramicina, hidrocloruro de vancomicina, sulfato de polymixina B, colistimetato sódico y sulfato de colistina);

55 *agentes antivirales* (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma, zidovudina, hidrocloruro de amantadina, ribavirina y aciclovir);

60 *antimicrobianos* (por ejemplo, cefalosporinas tales como cefazolina sódica, cefradina, cefaclor, cefapirina sódica, ceftizoxima sódica, cefoperazona sódica, cefotetán disódico, cefuroxima-axetilo, cefotaxima sódica, monohidrato de cefadroxilo, cefalexina, cefalotina sódica, monohidrato de hidrocloruro de cefalexina, nafato de cefamandol, cefoxitina sódica, cefonicida sódica, ceforanida, ceftriaxona sódica, ceftazidima, cefadroxilo, cefradina y cefuroxima sódica; penicilinas tales como ampicilina, amoxicilina, penicilina G benzatina, ciclacilina, ampicilina sódica, penicilina G potásica, penicilina V potásica, piperacilina sódica, oxacilina sódica, hidrocloruro de bacampicilina, cloxacilina sódica, ticarcilina disódica, azlocilina sódica, carbenicilina indanil-sódica, penicilina G procaína, meticilina sódica y nafcilina sódica; eritromicinas tales como etilsuccinato de eritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, estearato de eritromicina y etilsuccinato de eritromicina; y tetraciclinas tales como hidrocloruro de tetraciclina, hclato de doxiciclina e hidrocloruro de minociclina, azitromicina, claritromicina);

antiinfecciosos (por ejemplo, GM-CSF);

broncodilatadores (por ejemplo, simpatomiméticos tales como hidrocloreuro de epinefrina, sulfato de metaproterol, sulfato de terbutalina, isoetarina, mesilato de isoetarina, hidrocloreuro de isoetarina, sulfato de albuterol, albuterol, mesilato de bitolterol, hidrocloreuro de isoproterenol, sulfato de terbutalina, bitartrato de epinefrina, sulfato de metaproterol, epinefrina y bitartrato de epinefrina; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de epratropio; xantinas tales como aminofilina, difilina, sulfato de metaproterol y aminofilina; estabilizantes de células pluripotenciales tales como cromolina sódica; corticosteroides inhalantes tales como dipropionato de beclometasona (BDP) y monohidrato de dipropionato de beclometasona; salbutamol; bromuro de ipratropio; budesonida; ketotifeno; salmeterol; xinafoato; sulfato de terbutalina; triamcinolona; teofilina; nedocromilo sódico; sulfato de metaproterol; albuterol; flunisolida; propionato de fluticasona;

compuestos esteroideos y hormonas (por ejemplo, andrógenos tales como danazol, cipionato de testosterona, fluoximesterona, etiltestosterona, enatato de testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona y cipionato de testosterona; estrógenos tales como estradiol, estropipato y estrógenos conjugados; progestinas tales como acetato de metoxiprogesterona y acetato de noretindrona; corticosteroides tales como triamcinolona, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, acetato de dexametasona, prednisona, suspensión de acetato de metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, metilprednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, succinato sódico de hidrocortisona, hexacetónido de triamcinolona, hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, prednisolona, acetato de flurocortisona, acetato de parametasona, tebutato de prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y succinato sódico de hidrocortisona; y hormonas tiroideas tales como levotiroxina sódica);

agentes hipoglucémicos (por ejemplo, insulina humana, insulina de ternero purificada, insulina de cerdo purificada, gliburida, clorpropamida, glipizida, tolbutamida y tolazamida);

agentes hipolipidémicos (por ejemplo, clofibrato, dextrotiroxina sódica, probucol, pravastatina, atorvastatina, lovastatina y niacina);

proteínas (por ejemplo, DNasa, alginasa, superóxido dismutasa y lipasa);

ácidos nucleicos (por ejemplo, ácidos nucleicos de sentido o antisentido que codifican cualquier proteína terapéuticamente útil, incluyendo cualquiera de las proteínas descritas aquí);

agentes útiles para la estimulación de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina);

agentes antiulcerosos/antirreflujo (por ejemplo, famotidina, cimetidina e hidrocloreuro de ranitidina);

antinauseantes/antieméticos (por ejemplo, hidrocloreuro de meclizina, nabilona, proclorperazina, dimenhidrinato, hidrocloreuro de prometazina, tietilperazina y escopolamina);

vitaminas solubles en aceite (por ejemplo, vitaminas A, D, E, K y similares);

así como otros fármacos tales como mitotano, halonitrosoureas, antrocioclinas y elipticina. Una descripción de estas y otras clases de fármacos útiles y un listado de especies dentro de cada clase puede encontrarse en Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 30ª Ed. (The Pharmaceutical Press, Londres 1993).

Ejemplos de otros fármacos útiles en las composiciones y los métodos descritos aquí incluyen ceftriaxona, ketoconazol, ceftazidima, oxaprozina, albuterol, valaciclovir, urofollitropina, famciclovir, flutamida, enalapril, meformina, itraconazol, buspirona, gabapentina, fosinopril, tramadol, acarbosa, lorazepán, folitropina, glipizida, omeprazol, fluoxetina, lisinopril, tramadol, levofloxacina, zafirlukast, interferón, hormona del crecimiento, interleukina, eritropoyetina, factor estimulante de granulocitos, nizatidina, bupropión, perindopril, erbumina, adenosina, alendronato, alprostadil, benazepril, betaxolol, sulfato de bleomicina, dexfenfluramina, diltiazem, fentanilo, flecainida, gemcitabina, acetato de glatiramer, granisetron, lamivudina, mangafodipir trisódico, mesalamina, fumarato de metoprolol, metronidazol, miglitol, moexipril, monteleukast, acetato de octreótido, olopatadina, paricalcitol, somatropina, succinato de sumatriptano, tacrina, verapamil, nabumetona, trovafloxacina, dolasetron, zidovudina, finasterida, tobramicina, isradipina, tolcapona, enoxaparina, fluconazol, lansoprazol, terbinafina, pamidronato, didanosina, diclofenac, cisaprida, venlafaxina, troglitazona, fluvastatina, losartán, imiglucerasa, donepezil, olanzapina, valsartán, fexofenadina, calcitonina y bromuro de ipratropio. Se considera generalmente que estos fármacos son solubles en agua.

Fármacos preferidos incluyen albuterol o sulfato de albuterol, adapaleno, mesilato de doxazosina, furoato de metasona, ursodiol, anfotericina, maleato de enalapril, felodipina, hidrocloreuro de nefazodona, valrubicina, albendazol, estrógenos conjugados, acetato de medroxiprogesterona, hidrocloreuro de nicardipina, tartrato de zolpidem, besilato de amlodipina, etinilestradiol, omeprazol, rubitecán, besilato de amlodipina/hidrocloreuro de benazepril, etodolac, hidrocloreuro de paroxetina, atovacuona, felodipina, podofilox, paricalcitol, dipropionato de betametasona, fentanil, dihidrocloreuro de pramipexol, vitamina D₃ y análogos relacionados, finasterida, fumarato de quetiapina, alprostadil, candesartán, cilexetil, fluconazol, ritonavir, busulfán, carbamazepina, flumazenil, risperidona, carbamazepina, carbidopa, levodopa, ganciclovir, saquinavir, amprenavir, carboplatino, gliburida, hidrocloreuro de sertralina, rofecoxib, carvedilol, propionato de halobetasol, citrato de sildenafil, celecoxib, clortalidona, imiquimod, simvastatina, citalopram, ciprofloxacina, hidrocloreuro de irinotecán, esparfloxacina, efavirenz, monohidrato de cisaprida, lansoprazol, hidrocloreuro

de tamsulosina, mofafinil, claritromicina, letrozol, hidrocloreto de terbinafina, maleato de rosiglitazona, diclofenac sódico, hidrocloreto de lomefloxacina, hidrocloreto de tirofibán, telmisartán, diazapam, loratadina, citrato de toremifeno, talidomida, dinoprostona, hidrocloreto de mefloquina, trandolapril, docetaxel, hidrocloreto de mitoxantrona, tretinoína, etodolac, acetato de triamcinolona, estradiol, ursodiol, mesilato de nelfinavir, indinavir, dipropionato de beclometasona, oxaprozina, flutamida, famotidina, nifedipina, prednisona, cefuroxima, lorazepam, digoxina, lovastatina, griseofulvina, naproxeno, ibuprofeno, isotretinoína, citrato de tamoxifeno, nimodipina, amiodarona y alprazolam.

2. Excipientes

Las matrices pueden contener excipientes hidrófilos tales como polímeros o azúcares solubles en agua que pueden servir como agentes de aumento de volumen o como agentes humectantes, agentes humectantes tales tensioactivos o azúcares, y agentes de tonicidad. Al entrar en contacto con un medio acuoso, el agua penetra a través de la matriz altamente porosa para disolver los excipientes solubles en agua en la matriz. En el caso de fármacos de baja solubilidad acuosa, queda una suspensión de partículas de fármaco en el medio acuoso. La superficie específica total de las micropartículas de fármaco de baja solubilidad acuosa resultante se incrementa con relación al fármaco no procesado y la velocidad de disolución del fármaco se incrementa.

Un experto en la especialidad puede seleccionar excipientes apropiados para usar en las composiciones de matriz de fármaco, considerando una variedad de factores, tales como el fármaco que ha de administrarse, la ruta de administración, la dosificación y la velocidad de disolución preferida. Por ejemplo, los excipientes pueden funcionar como agentes de aumentos de volumen, modificadores de la liberación, agentes humectantes, agentes de tonicidad o sus combinaciones. Excipientes preferidos incluyen polímeros hidrófilos, agentes humectantes y azúcares. La cantidad de excipiente en la matriz de fármaco es menor que aproximadamente 95%, más preferiblemente menor que aproximadamente 80%, en peso de la matriz de fármaco.

Los excipientes hidrófilos, agentes humectantes y agentes de tonicidad pueden añadirse a la solución de fármaco, al agente formador de poros o a ambos, durante la producción de la matriz.

(i) Polímeros Hidrófilos

Los polímeros que pueden usarse en las matrices de fármaco descritas aquí incluyen polímeros tanto sintéticos como naturales, no biodegradables o biodegradables. Polímeros sintéticos representativos incluyen polietilenglicol ("PEG"), polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, polilisina, poloxámeros, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), poli(óxido de etileno) y polietioxazolina. Polímeros naturales representativos incluyen albúmina, alginato, gelatina, goma arábiga, quitosano, celulosa, dextrano, ficoll, almidón, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido hialurónico, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, quitosano desacetilado, sulfato de dextrano y sus derivados. Polímeros hidrófobos preferidos incluyen PEG, polivinilpirrolidona, poloxámeros, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

El polímero hidrófilo seleccionado para el uso en una formulación de matriz de fármaco particular se basa en una variedad de factores, tales como el peso molecular del polímero, la hidrofilia del polímero y la viscosidad inherente del polímero. El polímero hidrófilo puede usarse como un agente de aumento de volumen o como un agente humectante.

(ii) Azúcares

Azúcares representativos que pueden usarse en las matrices de fármaco incluyen manitol, sorbitol, xilitol, glucitol, ducitol, inositol, arabinitol, arabitól, galactitol, iditol, alitol, fructosa, sorbosa, glucosa, xilosa, trehalosa, alosa, dextrosa, altrosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, sacarosa, maltosa, lactosa, lactulosa, fucosa, ramnosa, melezitosa, maltotriosa y rafinosa. Azúcares preferidos incluyen manitol, lactosa, sacarosa, sorbitol, trehalosa, glucosa y se ajustan para proporcionar osmolalidad si se administran parenteralmente o para proporcionar humedecimiento de la matriz porosa de fármaco o las micropartículas de fármaco dentro de la matriz.

(iii) Agentes humectantes

Pueden usarse agentes humectantes para facilitar la entrada de agua en la matriz y el humedecimiento de las partículas de fármaco para facilitar la disolución. Ejemplos representativos de agentes humectantes incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxietilénicos, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (por ejemplo, TWEENTMs), polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona (PVP). El tiloxapol (un polímero líquido no iónico del tipo de alquil-aril-poliéter-alcohol, también conocido como Superinone o Triton) es otro agente humectante útil. La mayoría de estos agentes humectantes son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen con detalle en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986).

Agentes humectantes preferidos incluyen polivinilpirrolidona, polietilenglicol, tiloxapol, poloxámeros tales como PLURONIC™ F68, F127 y F108, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, y poloxaminas tales como TETRONIC™ 908 (también conocido como POLOXAMINE™ 908), que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (disponible de BASF), dextrano, lecitina, ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico sódico, tales como AEROSOL™ OT, que es un éster dioctílico de ácido sulfosuccínico sódico (disponible de American Cyanamid), DUPONOL™ P, que es un laurilsulfato sódico (disponible de DuPont), TRITON™ X-200, que es un alquil-aril-poliéter-sulfonato (disponible de Rohm and Haas), TWEEN™ 20 y TWEEN™ 80, que son ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (disponibles de ICI Specialty Chemicals), Carbowax 3550 y 934, que son polietilenglicoles (disponibles de Union Carbide), Crodesta F-110, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa, y Crodesta SL-40 (ambos disponibles de Croda Inc.) y SA90HCO, que es $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$.

Agentes humectantes que se ha encontrado que son particularmente útiles incluyen Tetronic 908, los Tweens, Pluronic F-68 y polivinilpirrolidona. Otros agentes humectantes útiles incluyen β -D-glucopiranosido; n-decil- β -D-maltopiranosido; n-dodecil- β -D-glucopiranosido; n-dodecil- β -D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosido; n-heptil- β -D-tiogluconósido; n-hexil- β -D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil- β -D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glucopiranosido y octil- β -D-tiogluconósido. Otro agente humectante preferido es p-isononilfenoxipoli(glicidol), también conocido como Olin-10G o Surfactant 10-G (disponible comercialmente como 10G de Olin Chemicals). Pueden usarse dos o más agentes humectantes en combinación.

(iv) Agentes de Tonicidad u Osmolalidad

Las matrices porosas de fármaco pueden incluir uno o más agentes de tonicidad, tales como sales (por ejemplo, como cloruro sódico o cloruro potásico) o azúcares (tales como manitol, dextrosa, sacarosa o trehalosa) para ajustar una solución hipotónica de un fármaco hasta isotónica, de modo que el fármaco, cuando esté en solución, sea fisiológicamente compatible con las células del tejido corporal del paciente. El tipo y la cantidad de agente de tonicidad pueden ser seleccionados por un experto en la especialidad usando técnicas conocidas.

(v) Excipientes Pegilados

En una realización, la matriz incluye además un excipiente pegilado. Tales excipientes pegilados incluyen, pero no se limitan a, fosfolípidos pegilados, proteínas pegiladas, péptidos pegilados, azúcares pegilados, polisacáridos pegilados, copolímeros de bloques pegilados, siendo uno de los bloques PEG, y compuestos hidrófobos pegilados tales como colesterol pegilado. El excipiente pegilado envuelve o protege beneficiosamente al fármaco de la captación de macrófagos, lo que prolonga su semivida o mejora la biodisponibilidad del fármaco.

Ejemplos representativos de fosfolípidos pegilados incluyen 1,2-diácil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[poli(etilenglicol) 2000] ("PEG 2000 PE") y 1,2-diácil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[poli(etilenglicol) 5000] ("PEG 5000 PE"), donde el grupo acilo se selecciona, por ejemplo, de dimiristoílo, dipalmitoílo, diestearoílo, dioleoílo y 1-palmitoílo-2-oleoílo.

Otros poli(óxidos de alquileo) pueden usarse en lugar del polietileno.

II. Disolventes Volátiles

La elección del disolvente depende del fármaco. El disolvente es un disolvente orgánico que es volátil, tiene un punto de ebullición relativamente bajo o puede retirarse bajo vacío, y que es aceptable para la administración a seres humanos en cantidades traza. Disolventes representativos incluyen ácido acético, dimetilacetal de acetaldehído, acetona, acetonitrilo, cloroformo, clorofluorocarbonos, diclorometano, éter dipropílico, éter diisopropílico, N,N-dimetilformamida (DMF), formamida, dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, etanol, acetato de etilo, formiato de etilo, etil-vinil-éter, metil-etil-cetona (MEK), glicerol, heptano, hexano, isopropanol, metanol, butanol, trietilamina, nitrometano, butano, pentano, tetrahydrofurano (THF), tolueno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetileno, xileno y sus combinaciones. En general, el fármaco se disuelve en el disolvente volátil para formar una solución de fármaco que tiene una concentración entre 0,01 y 80% en peso a volumen (p/v), más preferiblemente entre 0,025 y 30% (p/v).

Pueden usarse disolventes acuosos o mezclas de disolventes acuosos y orgánicos, tales como mezclas de agua-alcohol, para disolver el fármaco.

III. Agente Formador de Poros

Los agentes formadores de poros son materiales volátiles que se usan durante el procedimiento para crear porosidad en la matriz resultante. El agente formador de poros es un sólido volátil.

Agente Formador de Poros Sólido

El agente formador de poros sólido debe ser volatilizable bajo condiciones de procesamiento que no dañen las composiciones de fármaco. El agente formador de poros sólido puede (i) disolverse en la solución de fármaco, (ii) disolverse en un disolvente que no es miscible con el disolvente del fármaco para formar una solución que a conti-

nuación se emulsifica con la solución de fármaco, o (iii) añadirse como materiales particulados sólidos a la solución de fármaco. La solución, emulsión o suspensión del agente formador de poros en la solución de fármaco se procesa a continuación adicionalmente para retirar el disolvente del fármaco, el agente formador de poros y, si es apropiado, el disolvente para el agente formador de poros simultáneamente o secuencialmente usando evaporación, secado por pulverización, secado en lecho fluido, liofilización, secado a vacío o una combinación de estas técnicas.

En una modalidad preferida, el agente formador de poros sólido es una sal volátil, tal como sales de bases volátiles combinadas con ácidos volátiles. Las sales volátiles son materiales que pueden transformarse desde un sólido o líquido hasta un estado gaseoso usando calor añadido y/o vacío. Ejemplos de bases volátiles incluyen amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, trimetilamina, trietilamina y piridina. Ejemplos de ácidos volátiles incluyen ácido carbónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido benzoico. Sales volátiles preferidas incluyen bicarbonato amónico, acetato amónico, cloruro amónico, benzoato amónico y sus mezclas.

Otros ejemplos de agentes formadores de poros sólidos incluyen yodo, fenol, ácido benzoico (como ácido no como sal) y naftaleno.

El agente formador de poros sólido se usa en una cantidad de entre 0,5 y 1000% (p/p), preferiblemente entre 10 y 600% (p/p) y más preferiblemente entre 1 y 100% (p/p) del fármaco.

IV. Método para Elaborar la Matriz Porosa de Fármaco

Las matrices porosas de fármaco se elaboran preferiblemente al (i) disolver un fármaco, preferiblemente uno que tiene baja solubilidad acuosa, en un disolvente volátil para formar una solución de fármaco, (ii) combinar al menos un agente formador de poros con la solución de fármaco para formar una emulsión, suspensión o segunda solución y (iii) retirar el disolvente volátil del agente formador de poros de la emulsión, suspensión o segunda solución de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta. En una realización preferida, se usa secado por pulverización, opcionalmente seguido por liofilización o secado a vacío, para retirar los disolventes y el agente formador de poros. La retirada del agente formador de poros puede efectuarse simultáneamente con o después de la retirada de suficiente disolvente para solidificar las gotículas. La producción puede llevarse a cabo usando procedimientos continuos, discontinuos o semicontinuos.

En primer lugar, el fármaco seleccionado se disuelve en un disolvente apropiado. La concentración del fármaco en la solución de fármaco resultante está típicamente entre aproximadamente 0,01 y 80% (p/v), preferiblemente entre aproximadamente 0,025 y 30% (p/v).

A continuación, la solución de fármaco se combina, típicamente bajo condiciones de mezcladura, con el agente formador de poros o su solución. Si se usa un agente formador de poros líquido, se emulsifica en primer lugar con la solución de fármaco para formar gotículas de agente formador de poros dispersadas a lo largo de la solución de fármaco. Si se usa un agente formador de poros sólido, se disuelve directamente en la solución de fármaco para formar una solución de fármaco/agente formador de poros, o se disuelve en primer lugar en un segundo disolvente. Si el segundo disolvente es inmiscible con el disolvente del fármaco, la solución del agente formador de poros se emulsifica con la solución de fármaco para formar gotículas de la solución de agente formador de poros dispersadas a través de la solución de fármaco. Si el segundo disolvente es miscible con la solución de fármaco, las dos soluciones se mezclan para formar una sola solución de fármaco. Alternativamente, un agente formador de poros sólido puede añadirse directamente a la solución de fármaco como materiales particulados sólidos, preferiblemente entre aproximadamente 100 nm y 10 μ m de tamaño, para formar una suspensión de agente formador de poros en la solución de fármaco. Subsiguientemente, el tamaño de partícula del agente formador de poros sólido puede reducirse al procesar adicionalmente la suspensión resultante, por ejemplo, usando técnicas de homogeneización o sonicación conocidas en la especialidad.

A continuación, la solución, emulsión o suspensión se procesa adicionalmente para retirar el disolvente del fármaco y el agente formador de poros simultáneamente o secuencialmente, usando evaporación, secado por pulverización, secado en lecho fluido, liofilización, secado a vacío o una combinación de estas técnicas. En una realización preferida, la solución, emulsión o suspensión se seca por pulverización. Según se usa aquí, “secar por pulverización” significa atomizar la solución, emulsión o suspensión para formar un aerosol fino de gotículas (de solución de fármaco que tiene agente formador de poros sólido o líquido dispersado a su través), que inmediatamente entran en una cámara de secado (por ejemplo, un recipiente, depósito, tubo o serpentín) donde entran en contacto con un gas de secado. El disolvente y los agentes formadores de poros se evaporan de las gotículas en el gas de secado para solidificar las gotículas, formando simultáneamente poros a través del sólido. El sólido (típicamente en una forma particulada en polvo) se separa a continuación del gas de secado y se recoge.

La temperatura de las aberturas de entrada y salida de la cámara de secado, así como los caudales de la solución de alimentación, el gas de atomización y el gas de secado, pueden controlarse para producir los productos deseados. En una realización particular, los métodos de secado por pulverización descritos en la Patente de EE.UU. N° 5.853.698 de Straub y otros se adaptan para elaborar las matrices de fármaco.

ES 2 250 141 T5

El fármaco presente en los sólidos o el polvo producidos puede estar en un estado cristalino o amorfo, o puede ser una mezcla de tales estados. El estado depende generalmente de cómo se sequen las gotículas y estén presentes los excipientes.

5 *Estabilización de la Emulsión*

En realizaciones en las que al menos un agente formador de poros se combina con la solución de fármaco para formar una emulsión, puede añadirse un tensioactivo o agente emulsionante para mejorar la estabilidad de la emulsión. Una variedad de tensioactivos puede incorporarse en este procedimiento, preferiblemente hasta una cantidad entre 0,1 y 5% en peso. Emulsionantes o tensioactivos ejemplares que pueden usarse incluyen la mayoría de los emulsionantes fisiológicamente aceptables, por ejemplo lecitina de huevo o lecitina de soja, o lecitinas sintéticas tales como lecitinas sintéticas saturadas, por ejemplo, dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina o diestearoilfosfatidilcolina, o lecitinas sintéticas insaturadas, tales como dioleilfosfatidilcolina o dilinoleilfosfatidilcolina. Pueden usarse otros compuestos hidrófobos o anfipáticos en lugar del fosfolípido, por ejemplo, colesterol. Los emulsionantes también incluyen tensioactivos tales como ácidos grasos libres, ésteres de ácidos grasos con compuestos de polioxialquilenos como polioxipropilenglicol y polioxietilenglicol; éteres de alcoholes grasos con polioxialquilenglicoles; ésteres de ácidos grasos con sorbitán polioxialquilado; jabones; glicerol-poli(estearato de alquilenos), glicerol-poli(ricinoleato de oxietileno); homo- y co-polímeros de polialquilenglicoles; aceite de soja y aceite de ricino polietoxilado así como derivados hidrogenados; éteres y ésteres de sacarosa y otros carbohidratos con ácidos grasos, alcoholes grasos, estando estos opcionalmente polioxialquilados; mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados, glicéridos de aceite de soja y sacarosa.

Otros emulsionantes incluyen formas naturales y sintéticas de sales biliares o ácidos biliares, ambos conjugados con aminoácidos y no conjugados tales como taurodesoxicolato y ácido cólico.

25 *V. Aplicaciones de la Matriz Porosa de Fármaco*

Las matrices porosas de fármaco descritas aquí son útiles en formulaciones para la administración a un paciente que necesite el fármaco. Según se usa aquí, "paciente" se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferiblemente seres humanos. Las formulaciones aportan una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del fármaco al paciente.

En una realización preferida, se usan matrices de paclitaxel o docetaxel en formulaciones para la administración a un paciente que los necesite. Las composiciones farmacéuticas de estos fármacos se proporcionan preferiblemente sin CREMOPHOR™, Polysorbate 80 u otros agentes solubilizantes, para la administración en bolo. Las composiciones son polvos secos porosos que al añadir un medio acuoso forman una suspensión de nanopartículas y micropartículas del fármaco.

Las matrices porosas, o sus formulaciones, son adecuadas para la administración de fármaco mediante una variedad de rutas, por ejemplo, administración parenteral, mucosal, oral, tópica/transdérmica, para un efecto local, regional o sistémico. Ejemplos de rutas parenterales incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraósea, intraarticular, intrasinobial, intracutánea, subcutánea e intramuscular. Ejemplos de rutas mucosales incluyen la administración pulmonar (intrarrespiratoria), bucal, sublingual, intranasal, rectal y vaginal. Las matrices porosas también pueden formularse para la administración intraocular, conjuntival, auricular, uretral, intracraneal, intralesional e intratumoral.

En una realización preferida, la matriz de fármaco está en forma de polvo, que puede reconstituirse con un medio acuoso, tal como solución salina fisiológica, y administrarse parenteralmente, tal como intramuscularmente, subcutáneamente o intravenosamente. Una ventaja de las formulaciones descritas aquí es que pueden usarse para convertir fármacos que deben infundirse (por ejemplo, para evitar la precipitación del fármaco después de la inyección del bolo) en una formulación en bolo, evitando la precipitación inaceptable del fármaco *in vivo* o para el aporte local.

Alternativamente, la matriz puede procesarse adicionalmente usando técnicas estándar como tabletas o cápsulas para administración oral, como supositorios rectales, como un inhalador de polvo seco para administración pulmonar o mezclarse/procesarse como una crema o pomada para administración tópica. Estas técnicas estándar se describen, por ejemplo, en Ansel y otros, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 6ª Ed., (Williams & Wilkins 1995).

La presente invención se entenderá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

60 *Visión de Conjunto*

Los Ejemplos 1-10 demuestran la producción de matrices porosas de fármaco usando diferentes agentes formadores de poros, diferentes fármacos y diferentes disolventes. Los Ejemplos 1-8 usan formulaciones en emulsión para producir las matrices, mientras que los Ejemplos 9 y 10 usan formulaciones en solución para producir las matrices. Los Ejemplos 11-13 describen los análisis que se usaban para caracterizar las matrices porosas de fármaco producidas en los Ejemplos 1-10. Estas características incluyen densidad, integridad del fármaco y propiedades de disolución.

ES 2 250 141 T5

El Ejemplo 14 describe el análisis del tamaño de partícula y el análisis de la superficie específica de partículas de fármaco de baja solubilidad en agua incorporadas en las matrices porosas de fármaco. Los Ejemplos 15-17 describen experimentos que demuestran la superficie específica interna incrementada de matrices porosas de fármaco producidas con agentes formadores de poros. Los Ejemplos 18-21 describen experimentos que demuestran la ventaja o la necesidad de incluir un agente humectante como un componente de las matrices porosas de fármaco. El Ejemplo 22 describe un experimento que demuestra la administración de matrices porosas de fármaco como un bolo intravenoso. Los Ejemplos 23 y 24 describen la producción de matrices porosas de fármaco producidas con agentes formadores de poros y fosfolípidos pegilados.

10 *Materiales y Equipo*

Los siguientes materiales y equipo se usaron en los ejemplos. El PEG 3350, el PEG 8000, la polivinilpirrolidona K-15, la nifedipina, el naproxeno, la prednisona, el SPANTM 40, la lecitina, el TWEENTM 80, el PLURONICTM F127, el cloruro amónico, el bicarbonato amónico y el acetato amónico se obtuvieron de Spectrum Chemicals (Gardena, CA). La griseofulvina se obtuvo de Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI). El paclitaxel se obtuvo de Hauser (Boulder, CO). El 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[Poli(etilenglicol)-5000] (PEG 5000 PE) y el 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[Poli(etilenglicol)-2000] (PEG 2000 PE) se obtuvieron de Avanti Polar Lipids Inc. (Alabaster, AL). El cloruro de metileno se obtuvo de EM Science (Gibbstown, NJ). Todas las emulsiones se produjeron usando un homogeneizador Virtis IQ² (Virtis, Gardiner, NY). Las formulaciones se secaron por pulverización sobre un secador de pulverización de sobremesa usando una tobera atomizadora de aire.

Ejemplo 1

25 *Producción de una Matriz Porosa de Prednisona Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros con SPANTM 40 y PEG 8000 como Agentes Humectantes*

5,46 de PEG 8000, 0,545 g de prednisona y 0,055 g de SPANTM 40 se disolvieron en 182 ml de cloruro de metileno. Se preparó una solución acuosa al disolver 3,27 g de bicarbonato amónico en 18,2 ml de agua desionizada (DI). La solución acuosa se añadió a la solución orgánica (relación de fases 1:10) y se homogeneizó durante 5 minutos a 16.000 rpm. La emulsión resultante se secó por pulverización en un secador de pulverización de sobremesa usando una tobera atomizadora de aire y nitrógeno como el gas de secado. Las condiciones del procedimiento de secado por pulverización eran 20 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 36°C de temperatura de salida.

35 Ejemplo 2

40 *Producción de una Matriz Porosa de Prednisona Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros con PEG 8000, TWEENTM 80 y Lecitina como Agentes Humectantes*

5,46 de PEG 8000, 0,545 g de prednisona, 0,003 g de TWEENTM 80 y 0,003 g de lecitina se disolvieron en 182 ml de cloruro de metileno. Se preparó una solución acuosa como se describe en el Ejemplo 1. La solución acuosa se añadió a la solución orgánica (relación de fases 1:10) y se homogeneizó durante 15 minutos como se describe en el Ejemplo 1. La emulsión resultante se secó por pulverización como se describe en el Ejemplo 1 usando condiciones de procesamiento de 20 ml/minuto de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 35°C de temperatura de salida.

50 Ejemplo 3

Producción de una Matriz Porosa de Prednisona Usando Acetato Amónico como un Agente Formador de Poros y PEG 8000, TWEENTM 80 y Lecitina como Agentes Humectantes

Se preparó una solución orgánica cargada con prednisona como se describe en el Ejemplo 2. Se preparó una solución acuosa al disolver 2,27 g de acetato amónico en 18,2 ml de agua DI. Las soluciones acuosa y orgánica se homogeneizaron y se secaron por pulverización como se describe en el Ejemplo 2.

60 Ejemplo 4

Producción de una Matriz Porosa de Prednisona Usando Cloruro Amónico como un Agente Formador de Poros y PEG 8000, TWEENTM 80 y Lecitina como Agentes Humectantes

Se preparó una solución orgánica cargada con prednisona como se describe en el Ejemplo 2. Se preparó una solución acuosa al disolver 3,27 g de cloruro amónico en 18,2 ml de agua DI. Las soluciones acuosa y orgánica se homogeneizaron como se describe en el Ejemplo 1. La emulsión resultante se secó por pulverización como se describe en el Ejemplo 2.

ES 2 250 141 T5

Ejemplo 5

Producción de una Matriz Porosa de Griseofulvina Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros y PEG 3350, TWEEN™ 80 y Lecitina como Agentes Humectantes

9,09 g de PEG 3350, 4,55 g de griseofulvina, 0,01 g de TWEEN™ 80 y 0,01 g de lecitina se disolvieron en 182 ml de cloruro de metileno. Se preparó una solución acuosa al disolver 3,27 g de bicarbonato amónico y 1,09 g de PEG 3350 en 18,2 ml de agua DI. Las soluciones acuosa y orgánica se homogeneizaron como se describe en el Ejemplo 1. La emulsión resultante se secó por pulverización como se describe en el Ejemplo 1 usando las condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 80 kg/h de velocidad del gas de secado y 12°C de temperatura de salida.

Ejemplo 6

Producción de una Matriz Porosa de Nifedipina Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros y PEG 3350 y Lecitina como Agentes Humectantes

9,09 g de PEG 3350, 2,27 g de nifedipina y 0,009 g de lecitina se disolvieron en 182 ml de cloruro de metileno. Se preparó una solución acuosa al disolver 3,27 g de bicarbonato amónico en 18,2 ml de agua DI. Las soluciones acuosa y orgánica se homogeneizaron como se describe en el Ejemplo 1. La emulsión resultante se secó por pulverización como se describe en el Ejemplo 1 usando las condiciones de procesamiento de 20 ml/minuto de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 20°C de temperatura de salida.

Ejemplo 7

Producción de una Matriz Porosa de Naproxeno Usando Cloruro Amónico como un Agente Formador de Poros y PEG 3350 y Lecitina como Agentes Humectantes

Se preparó una solución orgánica cargada con naproxeno al disolver 10,91 g de PEG 3350, 2,73 g de naproxeno y 0,109 g de lecitina en 182 ml de cloruro de metileno. Se preparó una solución acuosa como se describe en el Ejemplo 4. Las soluciones acuosa y orgánica se homogeneizaron como se describe en el Ejemplo 1 y la emulsión resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 100 kg/h de velocidad del gas de secado y 20°C de temperatura de salida.

Ejemplo 8

Producción de una Matriz Porosa de Paclitaxel Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros y PEG 3350 y Lecitina como Agentes Humectantes

Se preparó una solución orgánica cargada con paclitaxel al disolver 30,0 g de paclitaxel, 15,0 g de PEG 3350 y 15,7 g de lecitina en 100 ml de cloruro de metileno. Una solución acuosa compuesta por 1,8 g de bicarbonato amónico y 0,6 g de PEG 3350 en 10 ml de agua DI se añadió a la solución orgánica (relación de fases 1:10). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 16.000 rpm. La emulsión resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 10 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 25°C de temperatura de salida.

Ejemplo 9

Producción de una Matriz Porosa de Nifedipina Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros, PEG 3350 y TWEEN™ 80 como Agentes Humectantes, Polivinilpirrolidona como un Agente de Aumento de Volumen y Etanol como un Disolvente

Se preparó una solución orgánica cargada con nifedipina al disolver 0,76 g de nifedipina, 0,28 g de PEG 3350 y 2,72 g de polivinilpirrolidona K-15 en 170 ml de etanol. Una solución acuosa compuesta por 1,62 g de bicarbonato amónico y 3 mg de TWEEN™ 80 en 30 ml de agua DI se añadió a la solución etanólica y se mezcló. La solución resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 100 kg/h de velocidad del gas de secado y 36°C de temperatura de salida.

Ejemplo 10

Producción de una Matriz Porosa de Nifedipina Usando Bicarbonato Amónico como un Agente Formador de Poros, PEG 3350 y PLURONIC™ F127 como Agentes Humectantes, Polivinilpirrolidona como un Agente de Aumento de Volumen y Etanol como un Disolvente

Se preparó una solución orgánica cargada con nifedipina al disolver 0,76 g de nifedipina, 0,28 g de PEG 3350 y 2,72 g de polivinilpirrolidona K-15 en 170 ml de etanol. Una solución acuosa compuesta por 1,62 g de bicarbonato amónico y 3 mg de PLURONIC™ F127 en 30 ml de agua DI se añadió a la solución etanólica y se mezcló. La solución resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 100 kg/h de velocidad del gas de secado y 36°C de temperatura de salida.

ES 2 250 141 T5

Ejemplo 11

Disolución In Vitro de Matrices Porosas de Fármaco

- 5 Las velocidades de disolución *in vitro* de los polvos producidos en los Ejemplos 1-10 se compararon con las velocidades de disolución del fármaco de interés a granel.

Método Analítico

- 10 Todos los métodos de disolución se efectuaron en PBS (solución salina tamponada con fosfato) a temperatura ambiente en un vaso de precipitados de vidrio usando mezcladura superior. El mezclador usado era un IKARW16 Basic Mixer con un eje impulsor R1342 que funcionaba a una velocidad de agitación 5. Las muestras se retiraron a través de una pipeta, se filtraron a través de un filtro de jeringa CA de 0,22 micras y a continuación se analizaron.
- 15 Se efectuó espectroscopía UV-vis en un Hewlett Packard Modelo 8453. Las curvas de disolución se presentan como porcentaje de la disolución completa.

- 20 Para la griseofulvina, se añadió PBS (600 ml) a una cantidad apropiada de material que se probaba que contenía 2,4 mg de griseofulvina. El análisis UV se realizó a 291 nm.

- Para el naproxeno, se añadió PBS (100 ml) a una cantidad apropiada de un material que se probaba que contenía 100 mg de naproxeno. Todos los recipientes que contenían naproxeno como un sólido o como una solución se protegieron de la luz. El análisis UV se realizó a 332 nm.

- 25 Para la nifedipina, se añadió PBS (600 ml) a una cantidad apropiada de un material que se probaba que contenía 2,4 mg de nifedipina. Todos los recipientes que contenían nifedipina como un sólido o en solución se protegieron de la luz. El análisis UV se realizó a 237 nm.

- 30 Para la prednisona, se añadió PBS (250 ml) a una cantidad apropiada de un material que se probaba que contenía 5 mg de prednisona. El análisis UV se realizó a 244 nm.

- 35 Para el paclitaxel, se efectuaron estudios en PBS que contenía 0,08% de TWEEN™ 80 (T80/PBS). Se añadió T80/PBS (10 ml) a una cantidad apropiada de material que se probaba que contenía 5 mg de paclitaxel en un tubo cónico de polipropileno de 15 ml y la suspensión se sometió a turbulencia durante 3-4 minutos. La suspensión (0,25 ml) se añadió a continuación a 250 ml de T80/PBS en un vaso de precipitados de vidrio de 600 ml para el análisis de disolución. El análisis por HPLC se realizó directamente sobre las soluciones acuosas filtradas usando el método de HPLC para paclitaxel descrito en el Ejemplo 13.

Resultados

- 40 Las velocidades de disolución *in vitro* de las matrices porosas de fármaco producidas en los Ejemplos 1-10 se proporcionan en las Figuras 1-6. La disolución *in vitro* de las matrices porosas de fármaco se compara con el fármaco de interés a granel. En todos los casos, el tiempo para 80% de disolución de las matrices porosas de fármaco es 4-50 minutos más corto que el tiempo para que se disuelva 80% del fármaco a granel. La velocidad de disolución que se aproxima como la pendiente de la curva es 10 a 1400 veces mayor para las matrices porosas de fármaco de los Ejemplos 1-10 en comparación con el fármaco de interés a granel específico.

Ejemplo 12

Densidad de Matrices Porosas de Fármaco

- 55 Las densidades del polvo seco producido en los Ejemplos 1-7 se resumen en la Tabla 1. La densidad se midió usando presión transaxial ("TAP") con un Micromeritics GeoPye 1360 usando una fuerza de consolidación de 8 Newtons. Las matrices son menos densas que el fármaco a granel de partida en todos los casos, indicando que las matrices porosas de fármaco son más porosas que el fármaco a granel disponible comercialmente.

60

65

ES 2 250 141 T5

TABLA 1

Análisis de la Densidad de las Partículas

Material	Densidad (g/ml)
Prednisona a Granel	0,68
Ejemplo 1	0,48
Ejemplo 2	0,55
Ejemplo 3	0,51
Ejemplo 4	0,49
Griseofulvina a Granel	0,80
Ejemplo 5	0,55
Nifedipina a Granel	1,01
Ejemplo 6	0,56
Naproxeno a Granel	0,69
Ejemplo 7	0,58

Ejemplo 13

Integridad del Fármaco en Matrices Porosas de Fármaco

Método Analítico

La integridad del fármaco después del procesamiento se determinó mediante cromatografía líquida de alta presión ("HPLC") (Hewlett Packard Series 1100 HPLC). Se usaron condiciones de cromatografía de USP para prednisona, naproxeno, nifedipina y griseofulvina. Los recipientes y los viales que contenían soluciones de naproxeno o nifedipina se protegieron de la luz. Para el paclitaxel, las condiciones cromatográficas incluían una columna Nucleosil (5 cm, C18, 100A, 250 x 4,6 mm), una fase móvil de H₃PO₄ 2 mM/acetronitrilo (2:3) a un caudal de 1,5 ml/minuto, detección UV a 227 nm y un tiempo de recorrido de 25 min.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 250 141 T5

Resultados

Las integridades de los fármacos después del procesamiento en los Ejemplos 1-9 se muestran en la Tabla 2 como purezas. El procedimiento para formar el fármaco como matrices porosas no parece alterar la pureza del fármaco.

TABLA 2

Análisis de Integridad del Fármaco

Material	Pureza (%)
Polvo de Prednisona	100
Ejemplo 1	99,8
Ejemplo 2	99,8
Ejemplo 3	99,8
Ejemplo 4	99,8
Griseofulvina a Granel	95,7
Ejemplo 5	95,7
Nifedipina a Granel	100
Ejemplo 6	100
Ejemplo 9	100
Ejemplo 10	100
Naproxeno a Granel	100
Ejemplo 7	100
Paclitaxel a Granel	100
Ejemplo 8	100

Ejemplo 14

Análisis del Tamaño de Partícula y Análisis de la Superficie Específica de Partículas de Fármaco en Matrices Porosas de Fármaco Húmedas

Métodos Analíticos

El análisis del tamaño de partícula se realizó usando el Coulter Multisizer II con una apertura de 50 micras usando el modo de sifón. El electrolito se presaturó con el fármaco de interés y se filtró a través de un filtro de 0,22 micras antes de la adición de lotes para análisis para asegurar que no se disolviera una porción del fármaco dentro del lote durante el análisis.

Resultados

El tamaño de partícula medio y la superficie específica total de las partículas de fármaco generadas cuando las matrices porosas de fármaco producidas en los Ejemplos 1-7 se reconstituían en medios acuosos se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3

Análisis del Tamaño de Partícula y la Superficie Específica

Material	Tamaño (micras)	Superficie Específica (m²/ml de micropartículas)
Polvo de Prednisona	2,07	1,43
Ejemplo 1	1,58	1,66
Ejemplo 2	1,39	2,53
Ejemplo 3	1,39	3,02
Ejemplo 4	1,24	3,36
Griseofulvina a Granel	2,42	0,88
Ejemplo 5	2,16	1,28
Nifedipina a Granel	2,64	0,57
Ejemplo 6	1,78	1,98
Naproxeno a Granel	2,89	0,66
Ejemplo 7	1,34	2,79

En todos los casos, el tamaño de partícula de las partículas de fármaco que resultaban del humedecimiento de las matrices porosas de fármaco se reducía con relación al material a granel de partida en 10 a 54%, y la superficie específica total de las partículas se incrementaba con relación al fármaco a granel de partida en aproximadamente 16-320%.

Ejemplo 15

Matrices de Fármaco de Nifedipina que Contienen un Agente Humectante Producidas con y sin un Agente Formador de Poros

Se preparó una solución de nifedipina/PEG al disolver 2,0 g de nifedipina, 8,0 g de PEG 33550 y 8 mg de lecitina en 200 ml de cloruro de metileno (Ejemplo 15A). Se preparó una segunda solución orgánica cargada con nifedipina idéntica. Una solución acuosa compuesta por 1,8 g de bicarbonato amónico en 20 ml de agua DI se añadió a la primera solución orgánica de nifedipina (relación de fases 1:10). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 16.000 rpm. La solución de nifedipina (Ejemplo 15A) y la emulsión de nifedipina (Ejemplo 15B) se secaron por pulverización separadamente usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 21°C de temperatura de salida.

Ejemplo 16

Matrices de Fármaco de Griseofulvina que Contienen un Agente Humectante Producido con y sin un Agente Formador de Poros

Se preparó una solución de griseofulvina/PEG al disolver 5,0 g de griseofulvina, 11,2 g de PEG 3350, 11 mg de TWEENTM 80 y 11 mg de lecitina en 200 ml de cloruro de metileno (Ejemplo 16A). Se preparó una segunda solución orgánica cargada con griseofulvina idéntica. Una solución acuosa compuesta por 1,8 g de bicarbonato amónico en 20 ml de agua DI se añadió a la primera solución orgánica (relación de fases 1:10). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 16.000 rpm. La solución de griseofulvina (Ejemplo 16A) y la emulsión de griseofulvina (Ejemplo 16B) se secaron por pulverización en un secador de pulverización de sobremesa usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 80 kg/h de velocidad del gas de secado y 13°C de temperatura de salida.

ES 2 250 141 T5

Ejemplo 17

Superficie Específica Interna de Matrices Porosas de Fármaco que Contienen un Agente Humectante y Producidas con y sin un Agente Formador de Poros

Las superficies específicas internas de las matrices de fármaco producidas en los Ejemplos 15 y 16 se ensayaron mediante BET de criptón. El análisis de la superficie específica según BET se realizó usando análisis de la superficie específica multipuntual con criptón como gas. Las muestras se desgasificaron hasta 20 micras de vacío a 20°C antes del análisis. Los resultados, mostrados en la Tabla 4, ilustran que el uso del agente formador de poros conducía a un incremento de entre 2,3 y 3,5 veces en la superficie específica interna de la matriz de fármaco resultante.

TABLA 4

Superficie Específica Interna de Matrices de Fármaco

Matriz (Ejemplo N°)	Superficie Específica (m²/g de matriz)
Nifedipina con agente humectante (15A)	0,40
Nifedipina con agente humectante y bicarbonato amónico (15B)	1,4
Griseofulvina con agente humectante (16A)	0,41
Griseofulvina con agente humectante y bicarbonato amónico (16B)	0,95

Ejemplo 18

Matriz de Fármaco de Nifedipina Producida sin un Agente Formador de Poros o Agente Humectante

Se preparó una solución de nifedipina al 5% al disolver 10,0 g de nifedipina en 200 ml de cloruro de metileno. La solución se secó por pulverización en un secador de pulverización de sobremesa usando las siguientes condiciones: 20 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 22°C de temperatura de salida.

Ejemplo 19

Matriz de Fármaco de Griseofulvina Producida sin un Agente Formador de Poros o Agente Humectante

Se preparó una solución de griseofulvina al 8,1% al disolver 16,2 g de griseofulvina en 200 ml de cloruro de metileno. La solución se secó por pulverización en un secador de pulverización de sobremesa usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 80 kg/h de velocidad del gas de secado y 13°C de temperatura de salida.

Ejemplo 20

Disolución In Vitro de Matrices de Fármaco de Nifedipina Producidas con/sin Agente Formador de Poros y Agente Humectante

Las velocidades de disolución *in vitro* de las matrices de nifedipina producidas en los Ejemplos 15 y 18 se muestran en la Figura 6. La disolución *in vitro* de las matrices de fármaco producidas con agente humectante o agente formador de poros tienen velocidades de disolución incrementadas en comparación con la matriz de fármaco producida con el fármaco solo. La matriz producida tanto con el agente humectante como con el agente formador de poros tiene la mayor velocidad de disolución.

Ejemplo 21

Disolución In Vitro de Matrices de Fármaco de Griseofulvina Producidas con/sin Agente Formador de Poros y Agente Humectante

Las velocidades de disolución *in vitro* de las matrices de griseofulvina producidas en los Ejemplos 16 y 19 se muestran en la Figura 7. La disolución *in vitro* de las matrices de fármaco producidas con agente humectante o agente formador de poros tienen velocidades de disolución incrementadas en comparación con la matriz de fármaco producida con el fármaco solo. La matriz producida tanto con el agente humectante como con el agente formador de poros tiene la mayor velocidad de disolución.

Ejemplo 22

Administración de Matrices Porosas de Fármaco como un Bolo Intravenoso a Perros

Se preparó una solución orgánica cargada con nifedipina al disolver 9,09 g de PEG 3350, 2,27 g de nifedipina y 0,009 g de lecitina en 182 ml de cloruro de metileno. Se preparó una solución acuosa al disolver 3,27 g de bicarbonato amónico y 0,91 g de PEG 3350 en 18,2 ml de agua desionizada a temperatura ambiente. Las soluciones acuosa y orgánica se homogeneizaron como se describe en el Ejemplo 1 y la emulsión resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad de gas de secado y 20°C de temperatura de salida.

Se preparó una solución de la matriz porosa de fármaco de nifedipina en solución de dextrosa al 5% a una concentración de 2,5 mg/ml. La suspensión (2 ml) se administró como un bolo a 4 perros beagle, que pesaban 8-10 kg. Se tomaron muestras de sangre en puntos temporales que variaban de 1 minuto a 24 horas. Las muestras se procesaron como plasma, se almacenaron congeladas y se protegieron de la luz hasta el análisis a través de cromatografía líquida-espectrometría de masas. Todos los animales toleraban la suspensión administrada como un bolo. Los niveles plasmáticos promedio de la suspensión administrada intravenosamente se muestran en la Figura 8.

Ejemplo 23

Producción de una Matriz Porosa de Nifedipina Usando un Fosfolípido Pegilado, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[poli(etilenglicol)-5000]

Se preparó una solución orgánica cargada con nifedipina al disolver 2,0 g de nifedipina, 30,0 g de PEG 3350, 4 mg de lecitina y 4 mg de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[poli(etilenglicol)-5000] (PEG 5000 PE) en 202 ml de cloruro de metileno. Una solución acuosa de 1,8 g de bicarbonato amónico en 20 ml de agua DI se añadió a la solución orgánica (relación de fases 1:10). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 16.000 rpm. La emulsión resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 21°C de temperatura de salida.

Ejemplo 24

Producción de una Matriz Porosa de Nifedipina Usando un Fosfolípido Pegilado, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[poli(etilenglicol)-2000]

Se preparó una solución orgánica cargada con nifedipina al disolver 2,0 g de nifedipina, 30,0 g de PEG 3350, 4 mg de lecitina y 4 mg de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[poli(etilenglicol)-2000] (PEG 2000 PE) en 202 ml de cloruro de metileno. Una solución acuosa compuesta por 1,8 g de bicarbonato amónico en 20 ml de agua DI se añadió a la solución orgánica (relación de fases 1:10). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 16.000 rpm. La emulsión resultante se secó por pulverización usando condiciones de procesamiento de 20 ml/min de caudal de solución, 60 kg/h de velocidad del gas de secado y 21°C de temperatura de salida.

Modificaciones y variaciones de la presente invención serán obvias para los expertos en la especialidad a partir de la descripción detallada precedente. Tales modificaciones y variaciones pretenden entrar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar una matriz porosa de fármaco que comprende

- (a) disolver un fármaco en un disolvente volátil orgánico para formar una solución de fármaco,
- (b) combinar al menos un agente formador de poros sólido volátil con la solución de fármaco para formar una emulsión, suspensión o segunda solución que contiene el agente formador de poros,
- (c) incorporar al menos un agente humectante a la emulsión, suspensión o segunda solución y
- (d) retirar el disolvente volátil y el agente formador de poros de la emulsión, suspensión o segunda solución para dar la matriz porosa de fármaco,

con tal de que la matriz no se forme al disolver 18 gramos de poliláctido-co-glicólido (50:50) (VI 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g de diaraquidoilfosfatidilcolina en 600 ml de cloruro de metileno para formar una solución de polímero; disolver 38,9 mg de Eosin Y en 38,9 ml de una solución de bicarbonato amónico de 0,18 g/ml para formar una solución de eosina; emulsificar la solución de eosina con la solución de polímero usando un homogeneizador a 7000 rpm durante 8 minutos; bombear la solución a un caudal de 20 ml/min y secar por pulverización usando un secador de pulverización de laboratorio, en donde la temperatura del aire de entrada es 40°C, para formar micropartículas.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco tiene baja solubilidad acuosa.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (c) se efectúa usando un procedimiento seleccionado de secado por pulverización, evaporación, secado en lecho fluido, liofilización, secado a vacío, o una de sus combinaciones.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución de fármaco o el agente formador de poros comprende además un excipiente seleccionado del grupo que consiste en polímeros hidrófilos, azúcares, excipientes pegilados y agentes de tonicidad.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente formador de poros es una sal volátil.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sal volátil se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato amónico, acetato amónico, cloruro amónico, benzoato amónico y sus mezclas.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que da una matriz porosa formada por un agente humectante y micropartículas de un fármaco, en el que la matriz porosa al entrar en contacto con un medio acuoso da micropartículas de fármaco que tienen un diámetro medio entre 0,1 y 5 μm y una superficie específica total mayor que 0,5 m^2/ml , y en el que la matriz porosa está en forma de polvo seco.

8. Una composición farmacéutica que comprende una matriz porosa formada por un agente humectante y micropartículas de un fármaco, en la que la matriz porosa al entrar en contacto con un medio acuoso da micropartículas de fármaco que tienen un diámetro medio entre 0,1 y 5 μm y una superficie específica total mayor que 0,5 m^2/ml , en la que la matriz porosa está en forma de polvo seco y en la que la matriz porosa se elabora mediante un procedimiento que comprende

- (a) disolver un fármaco en un disolvente volátil orgánico para formar una solución de fármaco,
- (b) combinar al menos un agente formador de poros sólido volátil con la solución de fármaco para formar una emulsión, suspensión o segunda solución,
- (c) incorporar al menos un agente humectante a la emulsión, suspensión o segunda solución y
- (d) retirar el disolvente volátil y el agente formador de poros de la emulsión, suspensión o segunda solución para dar la matriz porosa de fármaco,

con tal de que la matriz no se forme al disolver 18 gramos de poliláctido-co-glicólido (50:50) (VI 0,4 dl/g Boehringer Ingelheim), 1,08 g de diaraquidoilfosfatidilcolina en 600 ml de cloruro de metileno para formar una solución de polímero; disolver 38,9 mg de Eosin Y en 38,9 ml de una solución de bicarbonato amónico de 0,18 g/ml para formar una solución de eosina; emulsificar la solución de eosina con la solución de polímero usando un homogeneizador a 7000 rpm durante 8 minutos; bombear la solución a un caudal de 20 ml/min y secar por pulverización usando un secador de pulverización de laboratorio, en donde la temperatura del aire de entrada es 40°C, para formar micropartículas.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la matriz porosa está en forma de polvo seco que tiene una densidad TAP menor que o igual a 1,0 g/ml.

ES 2 250 141 T5

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el fármaco es un fármaco de baja solubilidad acuosa.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la matriz, al entrar en contacto con un medio acuoso, da micropartículas que tienen un diámetro medio entre 0,1 y 5 μm y una superficie específica total mayor que 0,5 m^2/ml , y en la que la matriz porosa seca está en forma de polvo seco que tiene una densidad TAP menor que o igual a 1,0 g/ml .

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el fármaco es un taxano.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el taxano es paclitaxel o docetaxel.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en albuterol, adapaleno, mesilato de doxazosina, furoato de mometasona, ursodiol, anfotericina, maleato de enalapril, felodipina, hidrocloreuro de nefazodona, valrubicina, albendazol, estrógenos conjugados, acetato de medroxiprogesterona, hidrocloreuro de nicardipina, tartrato de zolpidem, besilato de amlodipina, etinilestradiol, omeprazol, rubitecán, besilato de amlodipina/hidrocloreuro de benazepril, etodolac, hidrocloreuro de paroxetina, atovacuona, felodipina, podofilox, paricalcitol, dipropionato de betametasona, fentanil, dihidrocloreuro de pramipexol, vitamina D₃ y análogos relacionados, finasterida, fumarato de quetiapina, alprostadil, candesartán, cilexetil, fluconazol, ritonavir, busulfán, carbamazepina, flumazenil, risperidona, carbamazepina, carbidopa/levodopa, ganciclovir, saquinavir, amprenavir, carboplatino, gliburida, hidrocloreuro de sertralina, rofecoxib, carvedilol, propionato de halobetasol, citrato de sildenafil, celecoxib, clortalidona, imiquimod, simvastatina, citalopram, ciprofloxacina, hidrocloreuro de irinotecán, esparfloxacina, efavirenz, monohidrato de cisaprida, lansoprazol, hidrocloreuro de tamsulosina, mofanil, azitromicina, claritromicina, letrozol, hidrocloreuro de terbinafina, maleato de rosiglitazona, diclofenac sódico, hidrocloreuro de lomefloxacina, hidrocloreuro de tirofiban, telmisartán, diazepam, loratadina, citrato de toremifeno, talidomida, dinoprostona, hidrocloreuro de mefloquina, trandolapril, docetaxel, hidrocloreuro de mitoxantrona, tretinoína, etodolac, acetato de triamcinolona, estradiol, ursodiol, mesilato de nelfinavir, indinavir, dipropionato de beclometasona, oxapropina, flutamida, famotidina, nifedipina, prednisona, cefuroxima, lorazepam, digoxina, lovastatina, griseofulvina, naproxeno, ibuprofeno, isotretinoína, citrato de tamoxifeno, nimodipina, amiodarona y alprazolam.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el fármaco es soluble en agua.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en ceftriaxona, ketoconazol, ceftazidima, oxapropina, sulfato de albuterol, valaciclovir, urofilitropina, famciclovir, flutamida, enalapril, meformina, itraconazol, buspirona, gabapentina, fosinopril, tramadol, acarbosa, lorazepam, folitropina, glipizida, omeprazol, fluoxetina, lisinopril, levofloxacina, zafirlukast, interferón, hormona del crecimiento, interleukina, eritropoyetina, factor estimulante de granulocitos, nizatidina, bupropión, perindopril, erbumina, adenosina, alendronato, alprostadil, benazepril, betaxolol, sulfato de bleomicina, dexfenfluramina, diltiazem, fentanilo, flecainida, gemcitabina, acetato de glatiramer, granisetron, lamivudina, mangafodipir trisódico, mesalamina, fumarato de metoprolol, metronidazol, miglitol, moxipril, montelukast, acetato de octreótido, olopatadina, paricalcitol, somatropina, succinato de sumatriptano, tacrina, verapamil, nabumetona, trovafloracina, dolasetron, zidovudina, finasterida, tobramicina, isradipina, tolcapona, enoxaparina, fluconazol, lansoprazol, terbinafina, pamidronato, didanosina, diclofenac, cisaprida, venlafaxina, troglitazona, fluvastatina, losartán, imiglucerasa, donepezil, olanzapina, valsartán, fexofenadina, calcitonina e ipratropio.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la matriz comprende además un excipiente seleccionado del grupo que consiste en polímeros hidrófilos, azúcares, agentes de tonicidad, excipientes pegilados y sus combinaciones.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el diámetro medio de las micropartículas está entre 1 y 5 μm .

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que las micropartículas están suspendidas en una solución acuosa adecuada para la administración parenteral.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la matriz está procesada como tabletas o cápsulas adecuadas para la administración oral.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la matriz está formada como supositorios adecuados para la administración vaginal o rectal.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la matriz está en forma de polvo seco adecuada para la administración pulmonar.

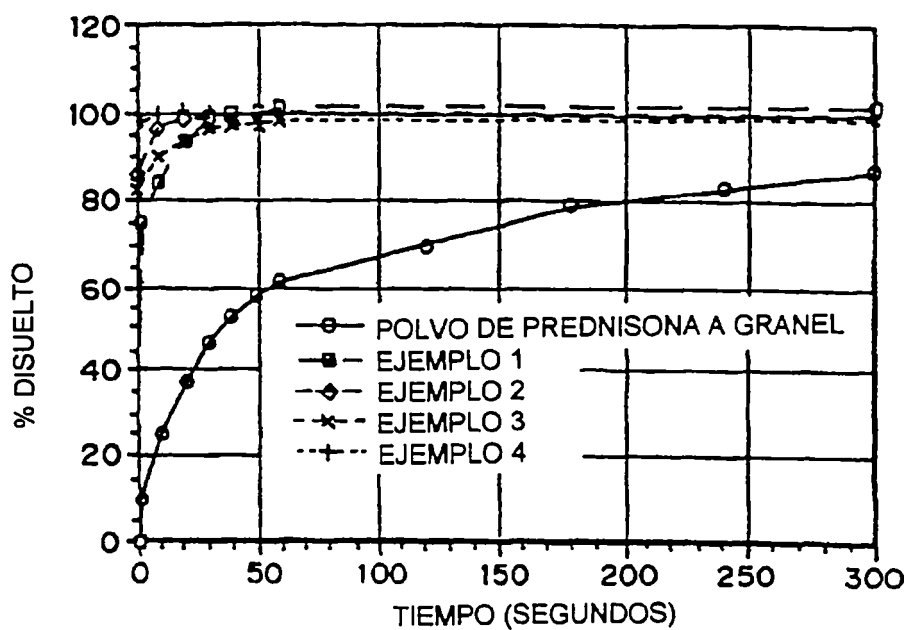


FIG. 1

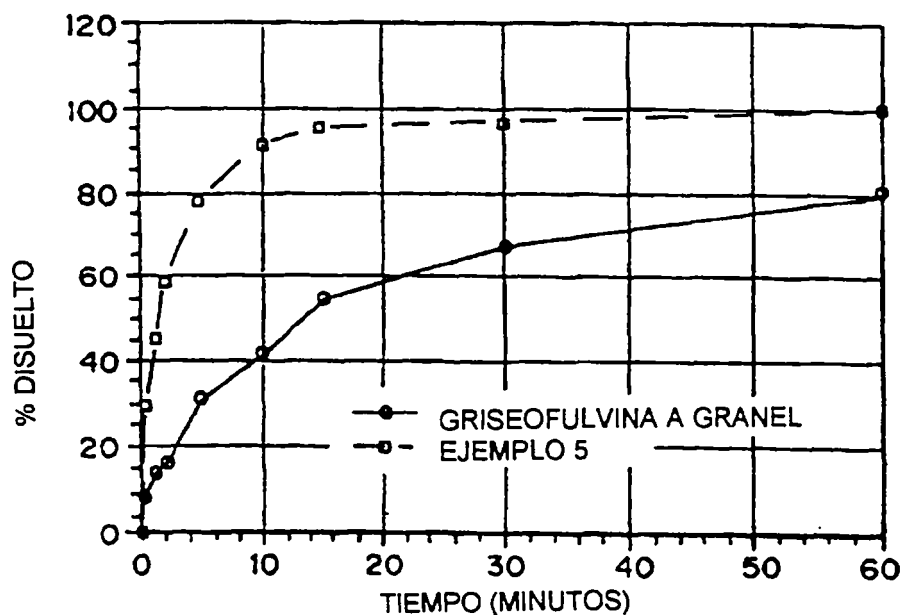


FIG. 2

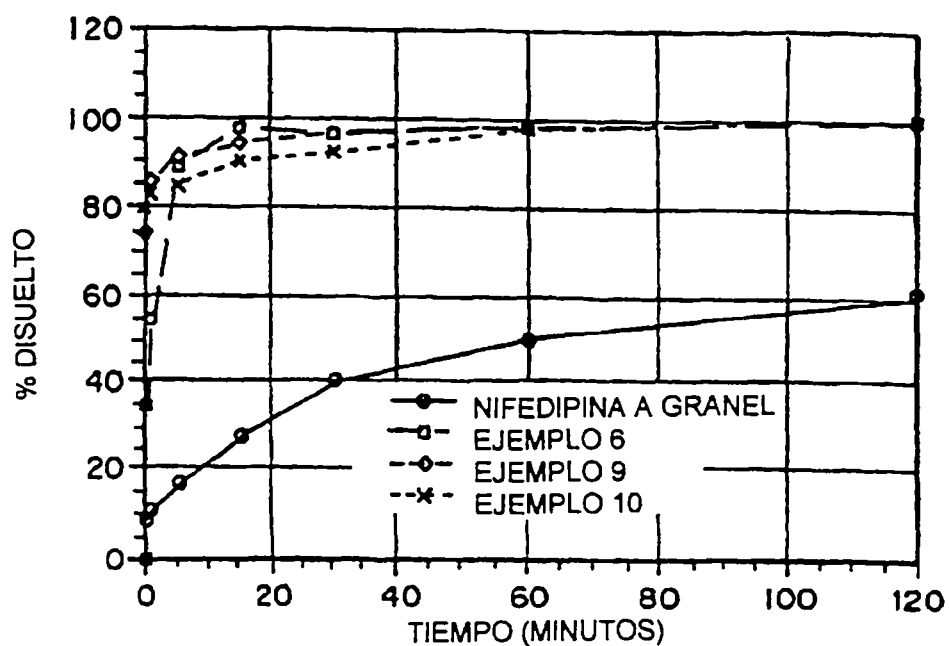


FIG. 3

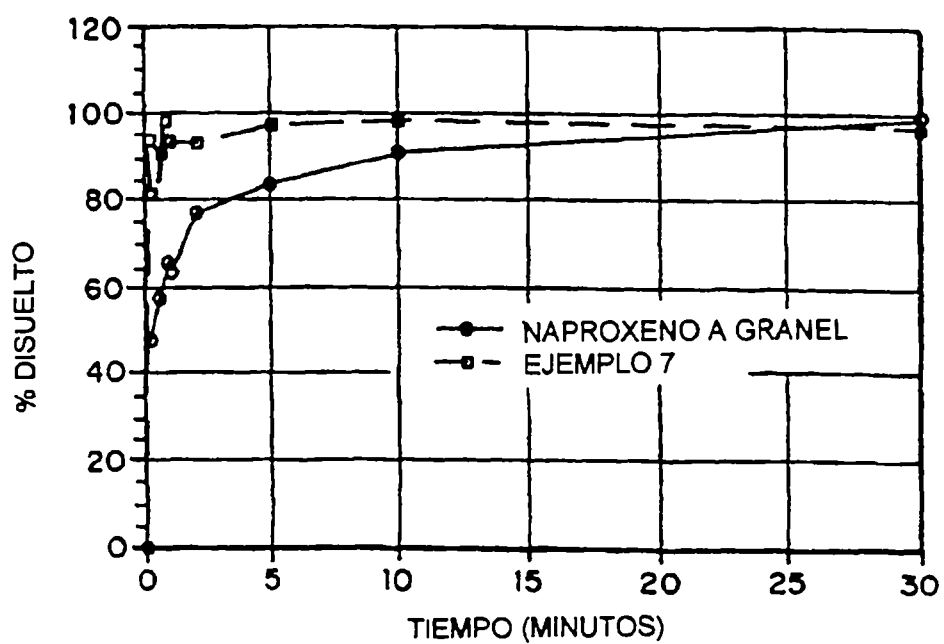
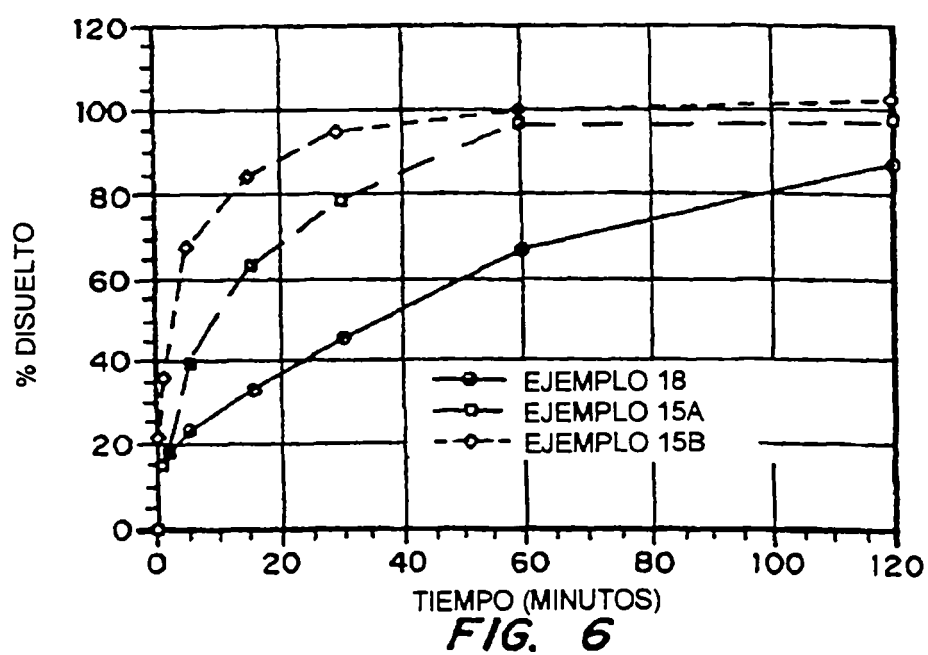
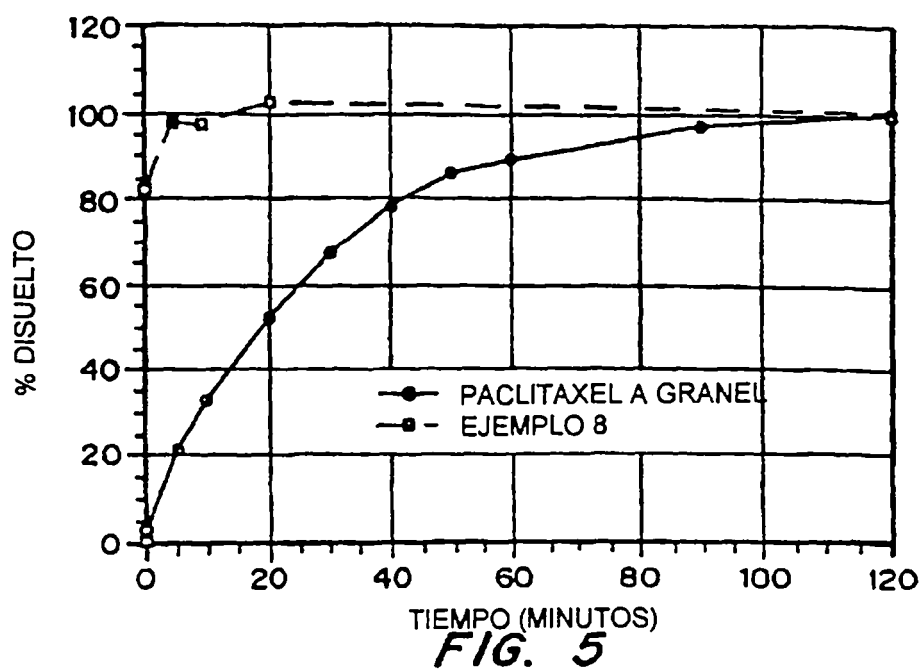


FIG. 4



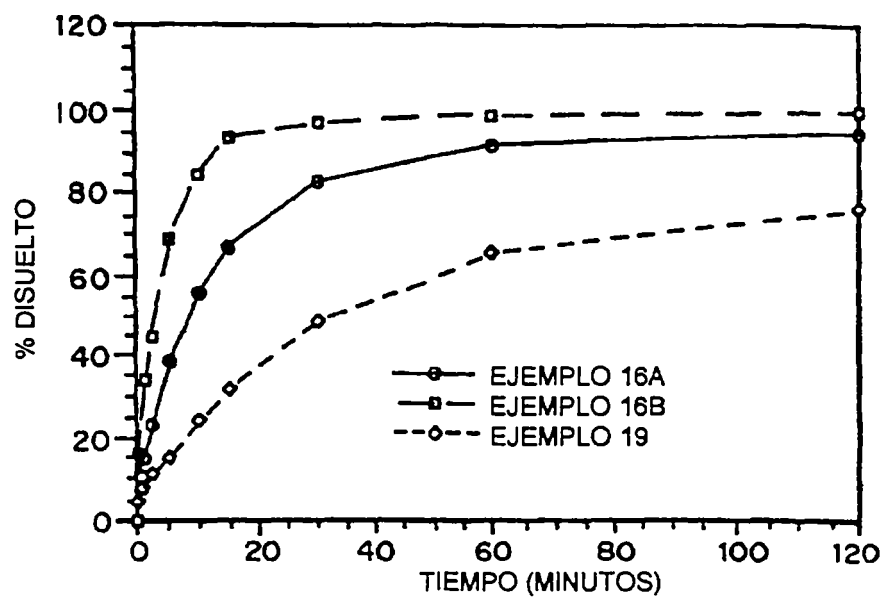


FIG. 7

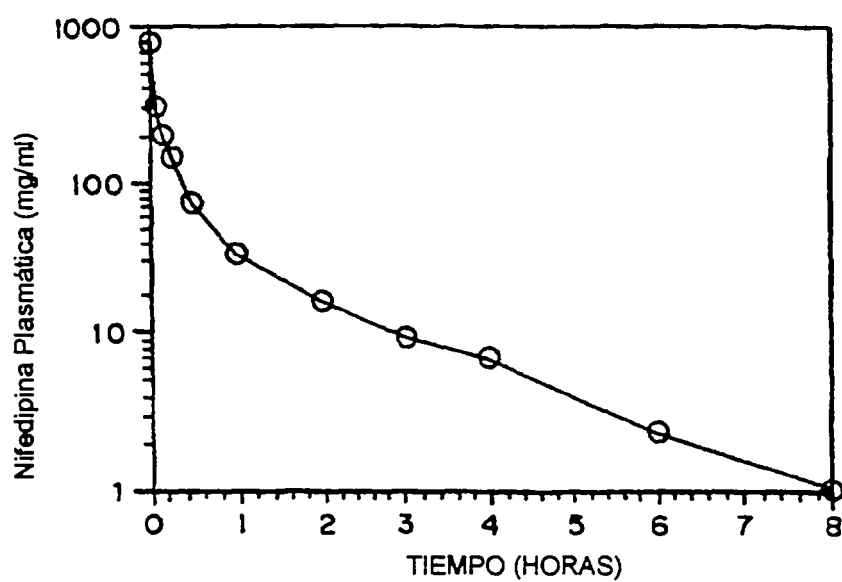


FIG. 8

Taxanos

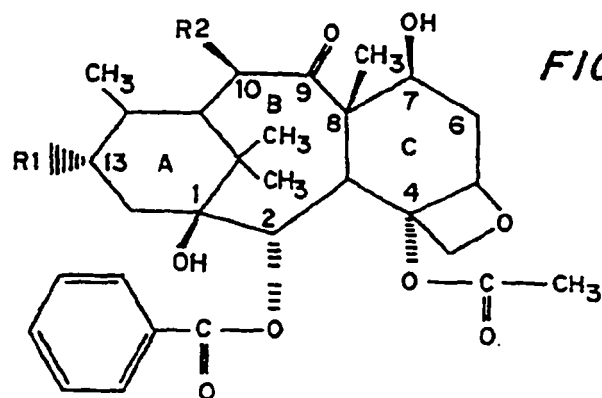
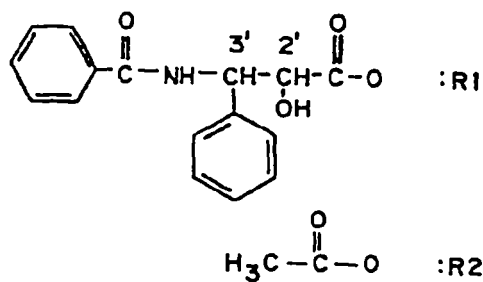
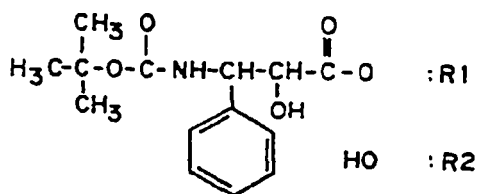


FIG. 9

PACLITAXEL:



DOCETAXEL:



10-DESACETILBACATINA III:

HO : R1

HO : R2

CEFALOMANINA:

