

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas y formas farmacéuticas sólidas que las contienen que comprenden aceites como su principio activo farmacéutico. Se describen métodos para preparar las composiciones y sus usos.

Las opciones para preparar formulaciones farmacéuticas de principios activos que son aceites a temperatura ambiente (por ejemplo, entre 15 °C y 35 °C) están seriamente limitadas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), tales como AGPI omega-3, que se están desarrollando para diversas indicaciones clínicas se presentan a menudo como cápsulas de gelatina rellenas de aceite. Estas cápsulas pueden tener un tamaño significativo ya que las dosificaciones pueden ser elevadas (por ejemplo, hasta cuatro cápsulas de 1 g por tratamiento de hipertrigliceridemia). Los AGPI omega-3 también se pueden preparar convenientemente como parte de productos combinados, especialmente para el tratamiento de afecciones cardiovasculares en las que los pacientes pueden requerir varios medicamentos diferentes. Sin embargo, la presentación de los AGPI en cápsulas de gelatina limita el número de estrategias disponibles para formular combinaciones de dosis fijas.

Resultaría conveniente preparar formas farmacéuticas de tipo comprimido que contengan los principios activos que son aceites, tales como AGPI omega-3, ya sea como el único principio activo, en combinación con otros agentes activos farmacéuticos o posiblemente actuando como un portador para otro principio activo.

Una emulsión es un sistema de dos líquidos inmiscibles donde uno de los líquidos se ha dispersado en el otro mediante la adición de un emulsionante. Las emulsiones pueden ser de aceite en agua (ac/ag) donde el aceite se dispersa en una fase continua de agua o, por el contrario, emulsiones de agua en aceite donde el aceite es la fase continua. El emulsionante es por lo general una molécula tensioactiva, pero también se pueden utilizar partículas como emulsionantes para producir emulsiones estables. Las emulsiones de aceite en agua Pickering se distinguen de otras emulsiones de aceite en agua por la presencia de partículas sólidas en la interfase aceite -agua.

Se han descrito emulsiones Pickering en las que las partículas sólidas comprenden nanocristales de celulosa unidos a un polímero hidrosoluble tal como un derivado de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)).

Cranston *et al.* (*ACS Sustainable Chem Eng*, 2015, 3, 1023-1031) describieron la estabilización sinérgica de emulsiones y geles de emulsiones con polímeros hidrosolubles y nanocristales de celulosa (NCC). Cranston *et al.* (*ACS Macro Lett*, 2016, 5, 185-189) describieron emulsiones Pickering de nanocristales de celulosa redispersables y secas que contienen ácido tánico.

Sorprendentemente, los autores han descubierto recientemente que las emulsiones Pickering de una fase oleosa de un ácido graso estabilizado mediante NCC y un polímero hidrosoluble tal como uno o más derivados de celulosa poliméricos se pueden secar por aspersión para obtener un polvo estable, donde los NCC y derivado(s) de celulosa forman una matriz sólida en la cual el aceite permanece dispersado. El polvo resultante se puede encapsular o proporcionar en un sobre o como un granulado, pero sorprendentemente, como alternativa, el polvo resultante se puede comprimir en formas farmacéuticas de tipo comprimido sin que haya pérdidas o fugas significativas del aceite durante el proceso de compresión. Esto proporciona la posibilidad de proporcionar comprimidos de aceite, tales como AGPI omega-3, fáciles de utilizar por los pacientes, así como también de crear combinaciones de dosis fijas con otros principios activos

mezclando la combinación antes de la compresión, o recubriendo por pulverización los comprimidos que contienen el aceite sometidos a compresión con un recubrimiento que contiene un segundo principio activo. Convenientemente, la dispersión del polvo secado por pulverización en agua reforma la emulsión con microgotas similares a su tamaño original, lo que indica que el proceso de secado por pulverización no ha provocado un cambio significativo en el sistema. Además, la redispersión de los polvos en comprimidos tampoco parece que provoque un cambio significativo en el sistema.

Por lo tanto, en un primer aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa y al menos un derivado de celulosa; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha

matriz sólida nanocristales de celulosa, al menos un derivado de celulosa y una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal
10 farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional se proporciona una composición
15 farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver al menos un derivado de celulosa en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución
20 resultante;

c) opcionalmente, añadir una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

e) emulsior la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Convenientemente, la sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente es una sal de calcio farmacéuticamente aceptable soluble, tal como el cloruro de calcio .

10 Convenientemente, el derivado de celulosa se selecciona entre HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), CMC (carboximetilcelulosa), EHEC (etilhidroxietilcelulosa) y HEC (hidroxietilcelulosa), tal como HPMC, o mezclas de cualquiera de estos.

15 Convenientemente, el principio activo comprende al menos un ácido graso poliinsaturado, tal como al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3, tal como al menos EPA y/o DHA, por ejemplo, en una forma de ácido graso libre. Los principios activos adecuados también incluyen aceite de soya o ácido oleico.

20 Convenientemente, el polvo secado por pulverización comprende de aproximadamente un 70% en peso a aproximadamente un 90% en peso del principio activo.

Convenientemente, el diluyente o portador comprende manitol y celulosa microcristalina en una proporción de 2:1.

Convenientemente, la mezcla de polvo y diluyente o portador se utiliza para producir una forma farmacéutica sólida, tal como un comprimido, sobre, granulado o cápsula, tal como un comprimido que contiene un 20-60% en peso del principio activo.

Convenientemente, el cloruro de calcio está presente con una concentración de 2-5 mM en la emulsión.

Convenientemente, el(los) derivado(s) de celulosa está(n) presente(s) con una concentración de un 2 a un 4% en peso en la emulsión.

Convenientemente, los nanocristales de celulosa están presentes con una concentración de un 0.5 a un 1% en peso en la emulsión.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Rendimiento (%) del proceso de secado por pulverización de ocho lotes con composiciones variables.

Figura 2. Dureza frente a la separación del punzón para la emulsión secada por pulverización:excipiente compactados.

Figura 3. Incremento del grosor relativo de la emulsión secada por pulverización:excipiente compactados.

Figura 4. Distribución del tamaño de partícula para comprimidos redispersados.

Figura 5: Perfil de compactación con el punzón utilizado durante los experimentos de compactación en el simulador del compactador de comprimidos.

FORMACIÓN DE LA EMULSIÓN

Derivado de celulosa polimérico

Por lo general, se forma una emulsión adecuada de acuerdo con la presente divulgación disolviendo en primer lugar al menos un derivado de celulosa polimérico (denominado en la presente "derivados de celulosa", tal como HPMC) en agua. Se entenderá que el término "agua" se refiere a un sistema sustancialmente acuoso donde pueden estar presentes cantidades muy pequeñas de impurezas (por ejemplo, otros disolventes miscibles con el agua).

En algunos aspectos alternativos, se pueden utilizar polímeros hidrosolubles alternativos en lugar de un derivado de celulosa polimérico. Los polímeros hidrosolubles alternativos adecuados incluyen polímeros sintéticos así como también aquellos derivados de materiales naturales. Un ejemplo de un polímero hidrosoluble alternativo adecuado es el alcohol polivinílico, PVA. Las propiedades adecuadas de

los polímeros alternativos de este tipo pueden ser las descritas más adelante para los derivados de celulosa.

Se pueden utilizar convenientemente varios derivados de celulosa, por ejemplo, HPMC, EHEC, CMC y HEC, o mezclas de cualquiera de estos, sin embargo HPMC y EHEC tienen una mayor actividad superficial (menor tensión superficial) que se cree que favorece el proceso de emulsión.

Convenientemente, el derivado de celulosa polimérico tiene tensión superficial en agua inferior a 60, tal como inferior a 55 mN/m.

A continuación se muestran valores ilustrativos de la tensión superficial de soluciones (en agua) del derivado de celulosa polimérico (el agua pura tiene una tensión superficial de aproximadamente 72 mN/m):

<u>Polímero</u>	<u>Tensión superficial (mN/m)</u>
0.3% CMC	68.3 $\pm$ 0.1
0.3% HEC	63.5 $\pm$ 0.1
0.3% EHEC	50.3 $\pm$ 0.1
0.3% HPMC	47.3 $\pm$ 0.3

La HPMC puede ser aún más conveniente ya que está disponible en grados de viscosidad menores; una viscosidad menor puede ser útil con el fin de contrarrestar el efecto de aumento de la viscosidad de los NCC. Se apreciará que si la

mezcla es demasiado viscosa, no se emulsionará y/o secará por pulverización de manera eficaz.

Tal como se describe en los ejemplos, se utiliza un derivado de celulosa polimérico lo suficientemente adecuado de manera que la emulsión final contenga entre un 2 y un 4% en peso del derivado de celulosa polimérico para emulsiones que contienen aproximadamente un 20% en peso de aceite. Se entenderá que algunos polímeros viscosos requieren dilución para una formación eficaz de la emulsión. En tales casos, se puede utilizar convenientemente aproximadamente un 10% en peso de aceite y aproximadamente un 2% en peso del derivado de celulosa polimérico.

Nanocristales de celulosa

A continuación, se añade la suspensión de nanocristales de celulosa (NCC) en agua a la solución polimérica.

Los NCC se aíslan por lo general mediante extracción ácida de la celulosa, durante este proceso las regiones amorfas desordenadas de las cadenas de celulosa se disuelven de manera diferencial, y dejan detrás las áreas intermedias de material cristalino que tienen por lo general una anchura de pocos nanómetros y una longitud de hasta cientos de nanómetros. Para los NCC aislados a partir de la celulosa microcristalina (CMCr) la longitud y la anchura varían entre

35-265 nm y 3-48 nm, respectivamente, mientras que los cristales, por ejemplo, aislados a partir del algodón tienen una longitud y anchura de 70-300 nm y 5-15 nm. La longitud de las fibras de NCC se puede medir por microscopía de fuerzas atómicas (MFA).

Los nanocristales de este tipo están comercializados, por ejemplo, por CelluForce que comercializa CelluForce NCC™ derivados de celulosa obtenidos de madera. Estos NCC tienen una longitud promedio nominal de 150 nm y un diámetro promedio nominal de 7.5 nm.

Tal como se ha descrito en los ejemplos, convenientemente, se añaden suficientes NCC para que la emulsión contenga un 0.5-1% en peso (% p) de NCC.

Sal iónica de un metal polivalente

Opcionalmente, se añade una sal farmacéuticamente aceptable con un catión metálico polivalente;

En un aspecto, se añade una sal farmacéuticamente aceptable con un catión metálico polivalente;

En otro aspecto, no se añade una sal farmacéuticamente aceptable con un catión metálico polivalente;

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en este contexto significa que la sal se debería considerar por lo general (por ejemplo, según los cuerpos reguladores que

autorizan la aprobación de nuevos medicamentos, tal como La Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU.) segura para su uso en medicamentos en seres humanos en las cantidades que se van a utilizar en las composiciones divulgadas en la presente. Esto puede restringir, por ejemplo, los metales que se pueden utilizar.

La sal metálica se debería formar con un catión metálico que tiene una valencia >1 , es decir "multivalente".

Los metales adecuados para su uso en la sal incluyen, sin carácter limitante, calcio y magnesio.

La sal metálica seleccionada también debe ser lo suficientemente soluble para que se pueda disolver y obtener una concentración de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mM en la emulsión.

Los ejemplos adecuados de sales metálicas de este tipo incluyen el cloruro de calcio, tal como se ilustra en los Ejemplos.

La sal se puede añadir como una solución acuosa, por ejemplo, se puede añadir cloruro de calcio como una solución acuosa 0.1 M.

La adición del cloruro de calcio incrementa la viscosidad de la emulsión, preflocula los NCC y proporciona a las microgotas de la emulsión una estructura conectada

después de la formulación. Esto proporciona homogeneidad y estabilidad de las emulsiones antes del secado por pulverización. Convenientemente, se puede utilizar una concentración del ion calcio de al menos 1mM, tal como entre 1 y 2 mM, tal como de aproximadamente 2 mM, tal como una concentración del ion calcio de 2-5 mM.

Principio activo farmacéutico (el PAF)

A continuación, se añade el PAF como una fase oleosa sobre la fase acuosa que contiene los otros ingredientes. En teoría, el proceso descrito en la presente se podría aplicar a cualquier PAF que sea un aceite a temperatura ambiente (por ejemplo, entre 15 y 35 °C). Son ejemplos particulares de PAF en fase oleosa aquellos ricos en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), obtenidos a menudo a partir de fuentes naturales.

Los Ejemplos de la presente incluyen el aceite de soya (que es rico en AGPI en forma de triglicéridos, especialmente ácido linoleico (omega-6) y ácido oleico (omega-9)) y ácido oleico.

Convenientemente, la emulsión contiene aproximadamente un 20% en peso del aceite, tal como un 19.5-20.5% en peso, tal como un 19-21% en peso, tal como un 18-22% en peso, tal como un 15-25% en peso. En otras realizaciones,

convenientemente la emulsión contiene aproximadamente un 10% del aceite, o incluso aproximadamente un 5% del aceite, especialmente cuando se requiere una emulsión más diluida para reducir la viscosidad tal como se analiza en la presente.

Se han identificado los aceites ricos en omega-3, a menudo obtenidos a partir del pescado, como terapias posibles para una amplia variedad de indicaciones pero en la actualidad están aprobados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Los ejemplos incluyen Lovaza™ (una mezcla de AGPI, especialmente AGPI omega-3 como el ácido eicosapentaenoico (AEP; 20:5 n-3)) y el ácido docosahexaenoico (ADH; 22:6 n-3), en forma de éster etílico), Vascepa™ (AEP purificado en forma de éster etílico) y Epanova™ (una mezcla de AGPI en forma de ácido graso libre, siendo AEP, ADH y el ácido docosapentaenoico (ADP, 22:5 n-3) los más abundantes).

Convenientemente, el PAF es un aceite rico en AGPI, especialmente rico en ácidos omega-3 y/u omega-6. En un aspecto, el PAF es un aceite rico en omega-3 tal como aceite obtenido a partir de aceite de pescado. En una realización, el PAF es un aceite rico en AEP y/o ADH.

En un aspecto, el PAF es el aceite que contiene AGPI en su forma de éster etílico. En una realización de este aspecto, el PAF es el aceite en Lovaza™. En otra realización de este aspecto, el PAF es el aceite en Vascepa™.

5 En otro aspecto, el aceite contiene AGPI en su forma de ácido graso libre. En una realización de este aspecto, el PAF es el aceite en Epanova™ (ácidos carboxílicos omega-3 USAN). La composición oleosa utilizada en Epanova™ se describe y ejemplifica en la patente de Estados Unidos US9050309 y
10 patentes/solicitudes relacionadas, remítase, por ejemplo, a la Tabla 10 del documento WO2013/103902. Cuando se hace referencia a los ácidos carboxílicos omega-3 en los Ejemplos, se debe entender que se refiere al principio activo en Epanova™.

15 En una realización adicional, el aceite comprende:

 AEP, en una cantidad porcentual en peso de un 50% a un 60%;

 ADH en una cantidad porcentual en peso de un 15% a un 25%;

20 ADP en una cantidad porcentual en peso de un 1% a un 8%;
 donde al menos un 90%, por ejemplo, al menos un 95%, en peso del AGPI en la composición está presente en su forma de ácido graso libre.

En una realización adicional, el aceite comprende:

AEP, en una cantidad porcentual en peso de un 50% a un 60%;

ADH en una cantidad porcentual en peso de un 17% a un 23%;

ADP en una cantidad porcentual en peso de un 1% a un 8%;

donde al menos un 90%, por ejemplo, al menos un 95%, en peso del AGPI en la composición está presente en su forma de ácido graso libre.

10 Formación de la emulsión

La emulsión se forma por homogeneización durante 3-5 minutos utilizando una velocidad de 13 000 rpm. Preferentemente, el eje del homogeneizador se coloca inicialmente en la interfase aceite/agua. Se pueden utilizar velocidades más elevadas dependiendo del aceite que se elija; existe la posibilidad de que la fricción degrade la capa oleosa.

Proceso de secado por pulverización

La emulsión se puede secar por pulverización utilizando un aparato convencional, tal como un minisecador por pulverización B-290 (Buchi). Se pueden utilizar tasas de alimentación de 5.5-7.5 mL/min. Se pueden utilizar temperaturas de entrada de 114-120 °C y temperaturas de

salida de 75-84 °C. Se pueden consultar condiciones más detalladas en los Ejemplos posteriormente en la presente.

Excipientes

Antes de la compactación para formar comprimidos, las emulsiones secadas por pulverización se pueden mezclar con uno o más excipientes, tales como uno o más diluyentes, portadores, aglutinantes o desintegrantes. El uso de excipientes mejora la fluidez del polvo y ayuda a estabilizar los comprimidos frente a la pérdida de aceite durante la compactación tal como se ilustra en los ejemplos.

Convenientemente, se pudo utilizar una mezcla de manitol y/o celulosa microcristalina (CMCr), tal como una combinación 1:2 de manitol: CMCr.

Convenientemente, se utiliza una mezcla de una emulsión secada por pulverización y excipientes de manera que el contenido de aceite de la mezcla antes de la compactación sea de un 20-60%.

Compactación.

Por lo general, el polvo se puede compactar para obtener comprimidos utilizando aparatos convencionales, aunque los Ejemplos se llevaron a cabo en un simulador de la compactación.

Se apreciará que una fuerza excesiva sobre el polvo durante la compactación puede provocar una liberación no deseada del PAF oleoso.

El experto será capaz de adaptar el proceso de compactación con el fin de garantizar la estabilidad de cualquier PAF particular. Tal como se muestra en los ejemplos, la separación del punzón (es decir, la distancia mínima entre las dos mitades del punzón que compacta el comprimido) necesita incrementarse según se incrementa el porcentaje de carga de PAF, por ejemplo, de aproximadamente 2.8 mm-3.0 mm para una carga de un 50% a 3.2 mm para una carga de un 70% en ciertos sistemas. Esto refleja el incremento de la blandura del polvo debido al incremento del contenido de aceite.

La velocidad de compactación (correspondiente al tiempo de contacto entre el punzón y el sólido) también se puede variar para garantizar una liberación mínima de aceite y/o evitar la laminación del comprimido resultante.

En algunas realizaciones, el tiempo de contacto puede ser convenientemente inferior a 0.1 s. En otras realizaciones, el tiempo de contacto puede ser convenientemente >0.1 s, tal como 0.1-0.2 s, tal como aproximadamente 0.5. En otras realizaciones, el tiempo de

contacto puede ser convenientemente >0.5 s, tal como > 1 segundo, tal como > 2 segundos, tal como > 3 segundos, tal como de 3 a 6 segundos, tal como de 4 a 6 segundos. Se entenderá que una variación de este tipo puede ser una consecuencia de la naturaleza del PAF y/o los excipientes.

Sin embargo, el experto entenderá que la variación del aceite, derivados de celulosa y excipientes tendrá un efecto en la velocidad de compactación deseable y la separación del punzón que se puede determinar fácilmente caso por caso.

Recubrimiento

Con el fin de garantizar la estabilidad de los comprimidos, estos se pueden recubrir convenientemente con una o más capas. Los recubrimientos de este tipo pueden proporcionar estabilidad física y potencialmente estabilidad química (por ejemplo, al prevenir el contacto del PAF con agua, aire y/o luz). Se pueden utilizar recubrimientos convencionales y estos pueden ser incoloros, o incluir aditivos para proporcionar un acabado con color.

Se entenderá que los Ejemplos descritos en la presente se han llevado a cabo a escala de laboratorio. El experto será capaz de adaptar los procesos descritos en la presente para llevarlos a cabo a una escala mayor.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, al menos un derivado de celulosa, una sal de calcio soluble; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, al menos un derivado de celulosa, cloruro de calcio; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, HPMC, una sal de calcio soluble; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que comprende al menos un AGPI, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, al menos un derivado de celulosa, una sal de calcio soluble; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que comprende al menos un AGPI, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, HPMC, una sal de calcio soluble; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que comprende al menos un AGPI, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, HPMC y cloruro de calcio; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que comprende al menos un AGPI, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha matriz sólida nanocristales de celulosa, HPMC y cloruro de calcio; y

ii) manitol y celulosa microcristalina.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal de calcio soluble farmacéuticamente aceptable y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, cloruro de calcio y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión HPMC, agua, nanocristales de celulosa, cloruro de calcio y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión HPMC, agua, nanocristales de celulosa, cloruro de calcio y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) manitol y celulosa microcristalina.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión HPMC, agua, nanocristales de celulosa, cloruro de calcio y un principio activo farmacéutico que comprende al menos un AGPI; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión HPMC, agua, nanocristales de celulosa, cloruro de calcio y un principio activo farmacéutico que comprende al menos un AGPI; y

ii) manitol y celulosa microcristalina.

En un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver HPMC en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución resultante;

c) añadir una sal de calcio soluble farmacéuticamente aceptable;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

e) emulsior la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver HPMC en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución
5 resultante;

c) añadir cloruro de calcio;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

e) emulsionar la mezcla resultante; y

10 ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, el PAF comprende al menos un AGPI y el derivado de celulosa es HPMC.

En otro aspecto, el PAF comprende al menos un AGPI en forma de ácido graso libre y el derivado de celulosa es HPMC.

15 En otro aspecto, el PAF comprende ácidos carboxílicos omega-3 y el derivado de celulosa es HPMC.

En un aspecto, la composición farmacéutica sólida se compacta en una forma farmacéutica de tipo comprimido.

En una realización, el PAF comprende al menos un AGPI,
20 el derivado de celulosa es HPMC y la emulsión secada por pulverización se mezcla con manitol y celulosa microcristalina antes de la compactación.

En otra realización, el PAF comprende al menos un AGPI en forma de ácido graso libre, el derivado de celulosa es HPMC y la emulsión secada por pulverización se mezcla con manitol y celulosa microcristalina antes de la compactación.

5 En otra realización, el PAF comprende ácidos carboxílicos omega-3, el derivado de celulosa es HPMC y la emulsión secada por pulverización se mezcla con manitol y celulosa microcristalina antes de la compactación.

10 En una realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y un 18-22% en peso de un PAF que es un aceite a temperatura ambiente.

15 En una realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y aproximadamente un 20% en peso de un PAF que es un aceite a temperatura ambiente.

20 En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y un 18-22% en peso de un PAF que comprende al menos un AGPI.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo,

HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y aproximadamente un 20% en peso de un PAF que comprende al menos un AGPI.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y un 18-22% en peso de aceite de soya.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y aproximadamente un 20% en peso de aceite de soya.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y un 18-22% en peso de ácido oleico.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y aproximadamente un 20% en peso de ácido oleico.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y un 18-22% en peso de ácidos carboxílicos omega-3.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC y aproximadamente un 20% en peso de ácidos carboxílicos omega-3.

5 En una realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, un 18-22% en peso de un PAF que es un aceite a temperatura ambiente y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

10 En una realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, aproximadamente un 20% en peso de un PAF que es un aceite a temperatura ambiente y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

15 En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, un 18-22% en peso de un PAF que es comprende al menos un AGPI y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

20 En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, aproximadamente un 20% en

peso de un PAF que es comprende al menos un AGPI y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, un 18-22% en peso de aceite de soya y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, aproximadamente un 20% en peso de aceite de soya y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, un 18-22% en peso de ácido oleico y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, aproximadamente un 20% en peso de ácido oleico y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, un 18-22% en peso de ácidos

carboxílicos omega-3 y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

En otra realización, la emulsión comprende un 2-4% en peso de un derivado de celulosa polimérico (por ejemplo, HPMC), un 0.5-1% en peso de NCC, aproximadamente un 20% en peso de ácidos carboxílicos omega-3 y además comprende cloruro de calcio 2-5 mM.

Los aspectos adicionales comprenden el polvo formado secando por pulverización cualquiera de las realizaciones anteriores y comprimidos formados mediante la compactación de los polvos formados secando por pulverización cualquiera de las realizaciones anteriores.

Usos terapéuticos

Las formas farmacéuticas sólidas descritas en la presente pueden ser útiles para el tratamiento terapéutico de seres humanos.

En un aspecto, se proporciona dicha una composición farmacéutica sólida para su uso como un medicamento, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente

y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica sólida para su uso como un medicamento, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver al menos un derivado de celulosa en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución resultante;

c) añadir una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

e) emulsionar la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, cuando el PAF es una composición de AGPI rico en ácidos grasos omega-3, tal como ácidos carboxílicos omega-3, las formas farmacéuticas sólidas pueden ser útiles, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y/o dislipidemia mixta.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica sólida para su uso como un medicamento para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en un sujeto con niveles de triglicéridos en plasma superiores a aproximadamente 500 mg/dL, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica sólida para su uso como un medicamento para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en un sujeto con niveles de triglicéridos en plasma superiores a aproximadamente 500 mg/dL, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver al menos un derivado de celulosa en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución resultante;

c) añadir una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente;

5 d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

e) emulsionar la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición
10 farmacéutica sólida para su uso como un medicamento para el tratamiento de la dislipidemia mixta, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado
15 de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica sólida para su uso como un medicamento para el tratamiento de la dislipidemia mixta, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver al menos un derivado de celulosa en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución
5 resultante;

c) añadir una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

10 e) emulsionar la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar la hipertrigliceridemia en un sujeto con niveles de triglicéridos en plasma superiores a aproximadamente 500
15 mg/dL que comprende administrar una composición farmacéutica sólida, comprendiendo dicha composición:

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal
20 farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar la hipertrigliceridemia en un sujeto con niveles de triglicéridos en plasma superiores a aproximadamente 500 mg/dL que comprende administrar una composición farmacéutica sólida, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida:

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver al menos un derivado de celulosa en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución resultante;

c) añadir una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

e) emulsionar la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar la dislipidemia mixta en un sujeto con niveles de triglicéridos en plasma superiores a aproximadamente 500 mg/dL que comprende administrar una composición farmacéutica sólida, comprendiendo dicha composición:

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado

de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente y un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C; y

5 ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar la dislipidemia mixta en un sujeto con niveles de triglicéridos en plasma superiores a aproximadamente 500 mg/dL que comprende administrar una composición farmacéutica sólida, comprendiendo dicha composición farmacéutica sólida:

10

i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión que se forma mediante los pasos a-e:

a) disolver al menos un derivado de celulosa en agua;

b) dispersar nanocristales de celulosa en la solución resultante;

15

c) añadir una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente;

d) añadir un principio activo farmacéutico que es un aceite a entre al menos 15 °C y 35 °C; y

20 e) emulsionar la mezcla resultante; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Convenientemente, la sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente es una sal de calcio

farmacéuticamente aceptable soluble, tal como el cloruro de calcio.

Convenientemente, el derivado de celulosa es HPMC.

Anteriormente en la presente se han descrito otras condiciones y/o cantidades de componentes adecuadas o son tal como se ilustra en los Ejemplos.

Para evitar dudas, aunque la emulsión se podría secar por pulverización en núcleos inertes (por ejemplo, celulosa microcristalina o azúcar), no se prefieren tales realizaciones.

Combinaciones de dosis fija

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones divulgadas en la presente pueden ser útiles como monoterapia o combinadas con uno o más principios activos farmacéuticos adicionales.

Convenientemente, tales principios activos farmacéuticos adicionales son útiles para tratar enfermedades cardiovasculares, en particular, el tratamiento de la hiperlipidemia y/o hipertrigliceridemia.

En un aspecto, se seleccionan uno o más principios farmacéuticos activos adicionales entre agentes reductores de lípidos tales como estatinas, fibratos/ derivados del ácido fíbrico.

En un aspecto, un principio activo adicional adecuado es una estatina, seleccionada convenientemente entre rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina y lovastatina.

5 En un aspecto, se mezcla un principio activo adicional, tal como una estatina, con la composición farmacéutica divulgada en la presente, antes de compactarla para obtener un comprimido o incorporarla a una cápsula. En otro aspecto, se recubre por pulverización el exterior de una forma
10 farmacéutica sólida (tal como un comprimido o cápsula) con un principio activo adicional, tal como una estatina, para incorporar las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente.

EJEMPLOS

15 **Ejemplo 1 - Preparación de la emulsión**

Preparación de soluciones madre:

Se prepararon soluciones madre acuosas al 9% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, grado de viscosidad de 6 cP y 50 cP, Shin-Etsu) añadiendo 27 g de HPMC a 273 g de agua
20 (Mili-Q, 18.2 MΩ) en un recipiente de vidrio de 500 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (agitador magnético, IKA -Kunkel) durante al menos 12 horas hasta que se disolvió toda la HPMC.

Se preparó una suspensión madre acusa al 4.8% en peso de nanocristales de celulosa (NCC, Celluforce) mezclando 14.4 g de NCC con 285.6 g de agua (Mili-Q, 18.2 MΩ) en una botella de vidrio de 500 mL. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante al menos 4 horas (agitador magnético, IKA - Kunkel) para garantizar la humectación completa de todas las partículas de NCC. A continuación, la suspensión se sonicó utilizando una sonda de sonicación (Modelo CV334, Chemical Instruments AB) a un 20% del efecto máximo durante 3x3 minutos, pausa de 1 minuto.

Se preparó una solución madre acuosa 0.1 M de cloruro de calcio dihidratado añadiendo 1.46 g de cloruro de calcio dihidratado (Sigma) a 98.5 g de agua (Mili-Q, 18.2 MΩ) en una botella de vidrio de 200 mL. La botella de vidrio se agitó a mano hasta que se disolvió todo el cloruro de calcio dihidratado.

Preparación de la emulsión:

Se añadieron cantidades de acuerdo con la Tabla 1a de las soluciones madre de HPMC, NCC y cloruro de calcio (en este orden) a una botella de vidrio de 250 mL. Se añadió más agua (Mili-Q, 18.2 MΩ) de acuerdo con la Tabla 1a para obtener 80 g de una fase acuosa. Se añadieron 20 g de aceite de soya (*Glycine max*, Sigma) o ácido oleico (grado para

objetivos generales, Fisher) sobre la fase acuosa. La formulación se homogeneizó durante 3-5 minutos (homogeneizador 900 diax, Heidolph Instruments) a 13 000 rpm, posicionando inicialmente el eje del homogeneizador en la interfase aceite/agua. Se prepararon 100 g de cada emulsión.

Las composiciones de las emulsiones preparadas se muestran en la Tabla 1b.

Tabla 1a. Cantidad de soluciones madre utilizadas para preparar 100 g de emulsiones.

Muestra	HPMC (9% en peso) g	NCC (4.8% en peso) g	CaCl₂ (0.1 M) g	Agua g
4-1-O	44.4	20.8	5.0	9.8
4-0.5-O	44.4	10.4	5.0	20.2
2-1-O	22.2	20.8	5.0	32.0
2-0.5-O	22.2	10.4	5.0	42.4
4-1-S	44.4	20.8	5.0	9.8
4-0.5-S	44.4	10.4	5.0	20.2
4-0.5-S (50 cP) ¹	44.4	10.4	5.0	20.2
2-1-S	22.2	20.8	5.0	32.0
2-0.5-S	22.2	10.4	5.0	42.4

¹ La emulsión 4-0.5-S (50 cP) se preparó con HPMC (grado de viscosidad 50 cP). Todas las otras emulsiones se prepararon con HMPC (grado de viscosidad 6 cP)

Las muestras se nombraron según su composición tal como se muestra en la Tabla 1b.

Tabla 1b. Composiciones de las emulsiones preparadas.

Nombre de la muestra	% en peso de HPMC	% en peso de NCC	Tipo de aceite	% en peso de aceite
4-1-0	4	1	Ácido oleico	20
4-0.5-0	4	0.5	Ácido oleico	20
2-1-0	2	1	Ácido oleico	20
2-0.5-0	2	0.5	Ácido oleico	20
4-1-S	4	1	Aceite de soya	20
4-0.5-S	4	0.5	Aceite de soya	20
4-0.5-S (50 cP) ²	4	0.5	Aceite de soya	20
2-1-S	2	1	Aceite de	20

			soya	
2-0.5-S	2	0.5	Aceite de soya	20

² La emulsión 4-0.5-S (50 cP) se preparó con HPMC (grado de viscosidad 50 cP). Todas las otras emulsiones se prepararon con HPMC (grado de viscosidad 6 cP)

Ejemplo 2 - Secado por pulverización de las emulsiones

Las emulsiones 4-0.5-O, 2-1-O, 2-0.5-O, 4-0.5-S, 2-1-S y 2-0.5-S del Ejemplo 1 se secaron por pulverización según se produjeron. Las emulsiones 4-1-S y 4-1-O se diluyeron 1.33 veces (en función del peso) con agua (mili-Q, 18.2 MΩ) antes del secado por pulverización. Las emulsiones se secaron por pulverización (minisecador por pulverización B-290, Buchi) con una tasa de alimentación de 5.5-7.5 mL/min utilizando las dos boquillas de líquido y nitrógeno como gas de atomización. La siguiente Tabla 2 describe las condiciones del proceso para las emulsiones que se secaron por pulverización. Se recogió polvo tanto del colector como del ciclón.

Tabla 2. Condiciones del proceso para las nueve emulsiones secadas por pulverización.

Muestra	Masa pulverizada (g)	T de entrada (°C) ²	T de salida (°C) ²	Aspiración (%)	Bomba (%)	Q _{flujo}
---------	----------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------	-------------------	--------------	--------------------

5	4-1-S	89.2	120-114	81-74	100	25	40- 45
	4-1-O	90.7	114-114	79-75	100	25	40- 45
	4-0.5-S	90.0	120-114	82-79	100	25	40- 45
	4-0.5-S (50 cP)	90	90	50-60	100	10-15	40- 45
10	4-0.5-O	90.2	120-114	81-74	100	25	40- 45
	2-1-S	83.8	120-114	82-76	100	25	40- 45
	2-1-O	79.8	120-119	84-78	100	25	40- 45
15	2-0.5-S	84.4	120-114	82-76	100	25	40- 45
	2-0.5-O	92.1	120-114	81-75	100	25	40- 45

²Las temperaturas de entrada y salida variaron entre los intervalos proporcionados.

Q_{flujo} = configuración del flujo del gas de atomización

Las emulsiones 4-1-S y 4-1-O tuvieron un rendimiento significativamente mejor en comparación con las emulsiones 4-

0.5-S y 4-0.5-O, remítase a la Figura 1. El rendimiento para las emulsiones a base de ácido oleico (4-1-O, 2-1-O y 2-0.5-O) fue por lo general superior al de sus homólogos con aceite de soya (4-1-S, 2-1-S y 2-0.5-S), con la excepción de las emulsiones 4-0.5-S y 4-0.5-O que tuvieron rendimientos similares. No hubo signos de separación de fases en las emulsiones mencionadas anteriormente.

Ejemplo 3 - Secado en lecho fluido de las emulsiones

Se fluidificaron núcleos de celulosa microcristalina (CMCr, PH102 lote 300017-01) y después se añadió lentamente la emulsión 4-1-O (20% en peso) con el fin de recubrir los núcleos (el producto final se designó lote al 20% de 4-1-O FB). El proceso se realizó con extremada lentitud para evitar la aglomeración de las partículas, algo que se observó con velocidades elevadas.

Ejemplo 4 - Compactación del polvo de la emulsión sólida

Compactación de emulsiones secadas por pulverización

La compactación se realizó con un simulador del compactador de comprimidos (ESH testing, Phoenix Services Ltd). Los punzones fueron planos con un diámetro de 10 mm. El perfil de compactación del punzón se muestra en la Figura 5. Todas las muestras se prepararon con una masa de comprimidos de 300 mg. Las emulsiones secadas por pulverización con la

composición 4-0.5-S (50 cP) se compactaron inicialmente variando el tiempo y la presión, con el fin de encontrar las condiciones adecuadas. Los polvos de la emulsión secada por pulverización (del Ejemplo 2) se precompactaron manualmente con una espátula antes de la compactación para garantizar que todo el polvo estuviera por debajo de la superficie de la matriz. En la Tabla 3 se muestra la distancia de separación mínima del punzón, tiempo de contacto y configuración del tiempo en las emulsiones secadas por pulverización.

Tabla 3. Composición de la muestra y condiciones del proceso para las compactaciones de emulsiones secadas por pulverización.

Muestra	Distancia de separación mínima del punzón (mm)	Tiempo de contacto (s)	Configuración del tiempo (s)
4-0.5-S (50 cP)	3.0	0.1	1
4-0.5-S (50 cP)	3.0	33.3	300
4-0.5-S (50 cP)	3.0	1.5	10
4-0.5-S (50 cP)	3.0	3.9	25

	cP)			
	4-0.5-S (50	2.5	4.3	25
	cP)			
5	4-0.5-S (50	3.5	3.1	25
	cP)			
	4-1-S	3.5	2.9	25
	4-1-O	3.5	2.8	25
	4-0.5-S	3.5	2.8	25
	4-0.5-O	3.5	2.8	25
10	2-1-S	3.5	2.5	25
	2-1-O	3.5	2.6	25
	2-0.5-S	3.5	2.2	25
	2-0.5-O	3.5	2.7	25
	4-1-O	3.0	3.6	25
15	4-0.5-O	3.0	3.8	25
	4-1-S	3.0	3.5	25

Durante la compactación de las emulsiones secadas por pulverización, se observó que escapó polvo a través de la cavidad de la matriz del punzón, lo que dio como resultado una compactación incompleta.

Compactación de combinaciones de emulsión secada por pulverización:excipiente

Para estas compactaciones, se añadió una combinación 2:1 de celulosa microcristalina (PH102 lote 300017-01):manitol (Partech M200 lote M608919) al polvo con una carga de un 50% o un 30% en peso. La compactación se realizó con un simulador del compactador de comprimidos (ESH testing, Phoenix Services Ltd). Los punzones fueron planos con un diámetro de 10 mm. El perfil de compactación del punzón se muestra en la Figura 5. Todas las muestras se prepararon con una masa de 300 mg. Se añadieron las combinaciones de emulsión secada por pulverización: excipiente para rellenar toda la cavidad. La distancia de separación mínima del punzón se optimizó para obtener la cantidad mínima de pérdida de aceite y la compactación máxima. En la Tabla 4 se muestran las composiciones de la combinación de la emulsión secada por pulverización: excipiente junto con la separación del punzón y tiempo de contacto evaluados.

Tabla 4. Composición de la muestra y condiciones del proceso para las compactaciones en las que participan mezclas de emulsiones sólidas:excipiente.

Designación de la combinación de	Identidad de la muestra de la	% en peso de la muestra de la	% en peso de celulosa microcristalina:manitol	Separación del punzón (mm)	Tiempo de contacto (s)

5	emulsión secada por pulveriza ción:exci piente	emulsión secada por pulveriza ción en la combinaci ón	emulsión secada por pulveriza ción en la combinaci ón	2:1 en la combinación		
	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.0	4.54
10	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.2	0.05
	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.0	0.05
15	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.2	5.34
	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.2	5.49
20	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.0	4.43
	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	2.9	3.49
	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	2.9	3.45

	1-O				
	50% de 4- 1-O	4-1-O	50	50	3.1 4.37
5	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	3.2 5.72
	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	3.2 5.73
	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	3.0 4.35
10	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	3.0 4.55
	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	2.9 3.46
	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	2.9 3.34
15	50% de 4- 1-S	4-1-S	50	50	3.2 0.06
	0% (CMCr pura)	-	-	100% de celulosa microcristal ina	2.3 0.10
20	0% (CMCr pura)	-	-	100% de celulosa	2.4 0.09

			microcristal ina		
5	20% de 4- 1-O FB ⁴	4-1-O	20	núcleos de celulosa microcristal ina	2.3 0.07
10	20% de 4- 1-O FB ⁴	4-1-O	20	núcleos de celulosa microcristal ina	2.3 5.30
	100% de 4-1-O	4-1-O	100	0	3.0 7.36
	100% de 4-1-O	4-1-O	100	0	3.0 13.82
15	70% de 4- 1-O	4-1-O	70	30	3.2 2.69
	70% de 4- 1-O	4-1-O	70	30	3.4 3.39

⁴ Muestra del Ejemplo 3 (núcleos de celulosa microcristalina que se han recubierto con un 20% en peso de la emulsión 4-1-O).

Los comprimidos preparados con cargas de la emulsión secada por pulverización de un 50 y un 70% en peso dieron

como resultado un proceso de compactación con éxito sin que escapara nada de polvo de la matriz del punzón. La Tabla 5 muestra las dimensiones y el peso del comprimido después de la compactación para las diferentes combinaciones de emulsión secada por pulverización:excipiente. Para tiempos de contacto iguales o inferiores a 60 ms (filas 2, 3 y 17 en la Tabla 4) los comprimidos con una base de aceite de soya (fila 17) sufrieron laminación después de la compactación pero los comprimidos con una base de ácido oleico (filas 2 y 3) no.

Tabla 5. Resultados de la compactación de combinaciones de emulsión secada por pulverización:excipiente. Los datos presentados son la separación del punzón, tiempo de contacto entre los punzones y el polvo, grosor y diámetro del comprimido final, dureza y peso final del comprimido.

Designación de la combinación de emulsión secada por pulverización:excipiente	Separación (mm)	Tiempo de contacto (s)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)	Dureza (N)	Peso (mg)
50% de 4-1-0	3.0	4.54	3.63	10.12	2.5	291.9
50% de 4-1-0	3.2	0.05	3.97	10.06	1.4	298.

						2
	50% de 4-1-O	3.0	0.05	3.8	10.07	1.4 291
	50% de 4-1-O	3.2	5.34	3.79	10.13	1.6 300.7
5	50% de 4-1-O	3.2	5.49	3.88	10.14	1.8 298
	50% de 4-1-O	3.0	4.43	3.6	10.14	2.2 293.6
	50% de 4-1-O	2.9	3.49	3.49	10.13	2.4 288.4
10	50% de 4-1-O	2.9	3.45	3.51	10.15	2.1 289.1
	50% de 4-1-O	3.1	4.37	3.77	10.11	295.5
	50% de 4-1-S	3.2	5.72	3.62	10.1	3.6 297.5
15	50% de 4-1-S	3.2	5.73	3.6	10.08	3.6 297.8
	50% de 4-1-S	3.0	4.35	3.43	10.08	5.5 292.4
20	50% de 4-1-S	3.0	4.55	3.35	10.09	4.7 290.9
	50% de 4-1-S	2.9	3.46	3.26	10.11	5.5 282.9

						285.
	50% de 4-1-S	2.9	3.34	3.23	10.11	5.4 1
	50% de 4-1-S	3.2	0.06			
5	0% (CMCr pura)	2.3	0.10	2.7	10.07	3.4 299.
	0% (CMCr pura)	2.4	0.09	3.01	10.07	9 304.
	20% 4-1-O FB	2.3	0.07			
10	20% 4-1-O FB	2.3	5.30			281.
	100% de 4-1-O	3.0	7.36			9
	100% de 4-1-O	3.0	13.82			
	70% de 4-1-O	3.2	2.69	3.87	9.98	1.1 289.
15	70% de 4-1-O	3.4	3.39	4.05	10	1.2 298.
						7

Se identificó que se producía una separación del punzón crítica a aproximadamente 2.9-3.0 mm para los comprimidos producidos con un 50% en peso de emulsión secada por pulverización:excipientes y 3.2 mm para un 70% en peso de emulsión secada por pulverización:excipientes. A la separación del punzón crítica se separó una cantidad significativa de aceite del material del comprimido, tanto

visible como gravimétricamente. No hubo problemas respecto a escapes de polvo de la cavidad con adición del excipiente. Las combinaciones compactadas de polvo de la emulsión sólida:excipiente se examinaron visualmente después de la compactación y se obtuvieron combinaciones completamente intactas y compactadas.

Se midió la dureza del comprimido con un analizador de la dureza de comprimidos convencional (analizador de la dureza de comprimidos C50, Holland) para algunas de las formulaciones compactadas. En la Tabla 5 y Figura 2 se muestra la dureza del comprimido frente a la separación del punzón. La Figura 3 muestra el incremento del grosor relativo de los comprimidos compactados (comparando el grosor del comprimido frente a la distancia de separación). Cuanto mayor sea el incremento del grosor, mayor será la elasticidad de la muestra. La Figura 3 muestra que los comprimidos con una base de ácido oleico tienen una elasticidad mayor que los comprimidos de soya.

La compactación de los núcleos de celulosa microcristalina recubiertos con la emulsión (muestra con un 20% de 4-1-0 FB) dieron como resultado un material deficiente donde no se consiguió compactación ni conservación del contenido de aceite.

Ejemplo 5-Redispersión del polvo y comprimidos de la emulsión secada por pulverización

Se realizó una redispersión del polvo de la emulsión secada por pulverización añadiendo el polvo secado por pulverización del Ejemplo 2 sobre agua (Mili-Q) (concentración final de 20 mg/mL). Los comprimidos del Ejemplo 4 se redispersaron añadiendo el comprimido (300 mg) en agua (MiliQ, 15 mL). Después de unas pocas horas, los viales se mezclaron suavemente con el fin de dispersar de manera homogénea el polvo con el fin de preparar las muestras para la dispersión de luz.

Observaciones durante la redispersión

Se redispersaron en agua comprimidos con un 50% de 4-1-0, 50% de 4-1-S y 70% de 4-1-0 (del Ejemplo 4).

En general, los comprimidos que contenían un 50% en peso de emulsión secada por pulverización se desintegraron rápidamente después de que se sumergiera el comprimido hasta el fondo del vial después de un minuto, mientras que los comprimidos que contenían un 70% en peso de la emulsión secada por pulverización flotaron en el vial durante más tiempo y tuvieron un comportamiento de dispersión diferente.

Ejemplo 6 - Clasificación por tamaños de las microgotas de la emulsión en emulsiones recién preparadas, emulsiones de emulsiones secadas por pulverización redispersadas y emulsiones de comprimidos redispersados

5 La clasificación por tamaño se realizó con un Mastersizer 200 de Malvern. El tipo de dispersión para todas las mediciones fue un líquido. Se prepararon emulsiones frescas 3-6 horas antes del análisis con el fin de examinar el tamaño inicial de las microgotas. Los polvos de la emulsión secada por pulverización del Ejemplo 2 se redispersaron siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5. Los comprimidos del Ejemplo 4 se redispersaron siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5. Las dispersiones sin excipientes (por ejemplo, las emulsiones secadas por pulverización del Ejemplo 2 y los comprimidos descritos en la Tabla 3) se agitaron antes del muestreo con el fin de obtener una clasificación por tamaños más representativa. Se permitió que la muestras que contenían celulosa microcristalina (por ejemplo, los comprimidos descritos en la Tabla 4) sedimentaran durante 10-20 minutos con el fin de evitar la detección de una cantidad significativa de partículas de celulosa microcristalina. Todas las muestras se tomaron aproximadamente en el medio del nivel líquido con el fin de

que no se retirara de la capa superior de los líquidos aceite que se hubiera podido separar de las fases.

La Tabla 6 muestra los datos de difracción láser para las muestras estudiadas, y la Figura 4 muestra los datos de difracción láser para tres comprimidos (50% de 4-1-S (Tabla 4, fila 18), 50% de 4-1-O (Tabla 4, fila 4) y 70% de 4-1-O (Tabla 4, fila 21) del Ejemplo 4).

Tabla 6. Datos de difracción láser para las emulsiones de 4-1, los datos abarcan emulsiones recién producidas (frescas), emulsiones secadas por pulverización redispersadas (emulsión SP) y comprimidos redispersados (comprimido)

Muestra	d (0.1) [μm]	d (0.5) [μm]	d (0.9) [μm]
4-1-S (fresca)	2.67	6.03	11.40
4-1-S (emulsiones SP)	2.23	5.39	11.55
50% de 4-1-S (comprimido)	2.17	5.78	15.07
4-1-O (fresca)	1.57	2.22	3.28
4-1-O	1.87	3.95	10.63

(emulsiones SP)			
50% de 4-1-0 (comprimido)	1.92	5.52	21.00
70% de 4-1-0 (comprimido)	2.22	5.66	12.26

La diferencia entre los datos de difracción láser adquiridos para emulsiones secadas por pulverización de soya redispersadas y emulsiones de soya frescas no fue grande, lo que indica que se conserva la estabilidad de la emulsión durante el secado por pulverización, asumiendo que las emulsiones frescas fueran representativas del lote que se secó por pulverización.

Los comprimidos redispersados mostraron una distribución por tamaños más grande respecto a su forma de emulsión secada por pulverización (antes de la compactación). Sin embargo, cabe señalar que estuvieron presentes partículas de CMCr insolubles como excipientes y, por lo tanto, se puede distorsionar la distribución por tamaños. Independientemente de la posible distorsión se puede observar que el tamaño de las microgotas de los comprimidos dispersados fue lo suficientemente pequeño para producir un sistema de emulsión

estable y la compactación no destruyó, de manera grave, el sistema dispersado.

A continuación, la Tabla 7 muestra los resultados de difracción láser para muestras de emulsión fresca donde se puede observar que la mayoría acumulada de microgotas a lo largo de todas las muestras fue inferior a 8 μm .

Tabla 7. Datos de difracción láser para emulsiones frescas, que corresponden a la misma composición de las que se secaron por pulverización.

Muestra	d (0.1) [μm]	d (0.5) [μm]	d (0.9) [μm]
2-0.5-S	1.99	4.85	13.04
2-1-S	3.52	6.71	10.34
4-0.5-S	3.40	7.70	13.67
4-1-S	2.67	6.03	11.40
2-0.5-O	1.87	3.68	7.85
2-1-O	1.75	4.34	12.81
4-0.5-O	1.64	3.04	5.69
4-1-O	1.57	2.22	3.28

El almacenamiento en el tiempo de las emulsiones (emulsiones recién preparadas y/o redispersadas a partir de emulsiones secadas por pulverización o comprimidos preparados a partir de emulsiones secadas por pulverización) puede

sufrir deterioros con el tiempo con respecto al tamaño de microgotas.

Ejemplo 7 - Estimación del contenido de aceite en emulsiones secadas por pulverización

5 Se mezclaron 0.25 g de 4-0.5-S (50 cP) secada por pulverización con hexano (20 mL) con el fin de lixiviar el aceite encapsulado. La mezcla se agitó vigorosamente durante cinco minutos antes de la centrifugación (Heraeus Labofuge 200 de Thermo Scientific, 4000 rpm, 15 minutos). El sobrenadante se retiró con cuidado con una pipeta y se dejaron los sólidos en el vial. El proceso se repitió dos veces antes de dejar los sólidos en un horno para que se secaran (100 °C durante unas pocas horas). La elección de hexano como agente de lixiviación se basó en el hecho de que la HPMC es insoluble en hexano mientras que el aceite de soya es soluble en hexano. Esto dio como resultado un 82.5% en peso de aceite.

Ejemplo 8 Preparación y obtención de comprimidos con la emulsión con AGPI omega-3

20 Preparación de soluciones madre:

Se prepararon soluciones madre acuosas al 9% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, grado de viscosidad de 6 cP, ShinEtsu) añadiendo 27 g de HPMC a 273 g de agua (Mili-Q,

18.2 MΩ) en un recipiente de vidrio de 500 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (agitador magnético, IKA - Kunkel) durante al menos 12 horas hasta que se disolvió toda la HPMC.

5 Se prepararon soluciones madre acuosas al 4% en peso de carboximetilcelulosa (CMC, peso molecular 9000 g/mol, lote MKBT6160V, Sigma Aldrich) añadiendo 12 g de CMC a 288 g de agua (Mili-Q, 18.2 MΩ) en un recipiente de vidrio de 500 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (agitador
10 magnético, IKA -Kunkel) durante al menos 12 horas hasta que se disolvió toda la CMC.

 Se prepararon soluciones madre acuosas al 4% en peso de hidroxietilcelulosa (HEC, muestra lote n.º A-0028, Hercules' Aqualon) añadiendo 12 g de HEC a 288 g de agua (Mili-Q, 18.2
15 MΩ) en un recipiente de vidrio de 500 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (agitador magnético, IKA -Kunkel) durante al menos 12 horas hasta que se disolvió toda la HEC.

 Se preparó una suspensión madre acuosa al 4.8% en peso de nanocristales de celulosa (NCC, Celluforce) mezclando 14.4
20 g de NCC con 285.6 g de agua (Mili-Q, 18.2 MΩ) en una botella de vidrio de 500 mL. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante al menos 4 horas (agitador magnético, IKA - Kunkel) para garantizar la humectación completa de todas las

partículas de NCC. A continuación, la suspensión se sonicó utilizando una sonda de sonicación (Modelo CV334, Chemical Instruments AB) a un 20% del efecto máximo durante 3x3 minutos, pausa de 1 minuto.

5 Se preparó una solución madre acuosa 0.1 M de cloruro de calcio dihidratado añadiendo 1.46 g de cloruro de calcio dihidratado (Sigma) a 98.5 g de agua (Mili-Q, 18.2 M Ω) en una botella de vidrio de 200 mL. La botella de vidrio se agitó a mano hasta que se disolvió todo el cloruro de calcio
10 dihidratado.

Preparación de la emulsión:

 Se añadieron cantidades de acuerdo con la Tabla 8a de las soluciones madre del polímero, NCC y cloruro de calcio (en este orden) a una botella de vidrio de 250 mL. Se añadió
15 más agua (Mili-Q, 18.2 M Ω) de acuerdo con la Tabla 8a para obtener la fase acuosa. Se añadieron cantidades de ácidos carboxílicos omega-3, n.º de lote 38306, de acuerdo con la Tabla 8a, sobre la fase acuosa. La formulación se homogeneizó durante 3-5 minutos (homogeneizador 900 diax, Heidolph
20 Instruments) a 13 000 rpm, posicionando inicialmente el eje del homogeneizador en la interfase aceite/agua. Se prepararon 150 g de cada emulsión.

Las composiciones de las emulsiones preparadas se muestran en la Tabla 8b.

Tabla 8a Cantidad de soluciones madre, agua adicional y ácidos carboxílicos omega-3 (etiquetados como AGPI en las siguientes Tablas) utilizados para preparar emulsiones de 150 g.

Muestra	Polímero	Solución madre del polímero g	NCC (4.8% en peso) g	CaCl₂ (0.1 M) g	Agua g	AGPI g
4-1-AGPI HPMC	HPMC	66.67	31.25	7.5	44.58	30
4-1-AGPI HPMC sin CaCl ₂	HPMC	66.67	31.25	0	52.08	30
4-1 AGPI CMC	CMC	75	15.63	3.75	40.62	15
4-1-AGPI HEC	HEC	37.5	7.81	1.88	95.31	7.5

Tabla 8b. Composiciones de las emulsiones preparadas utilizando AGPI omega-3 como aceite

Muestra	% en peso del polímero	Tipo de polímero	% en peso de NCC	Aceite % en peso	Agua % en peso
4-1-AGPI HPMC	4	HPMC 6 cP	1	20	75
4-1-AGPI HPMC sin CaCl ₂	4	HPMC 6 cP	1	20	75
4-1 AGPI CMC	2	CMC	0.5	10	87.5
4-1-AGPI HEC	1	HEC	0.25	5	93.75

Secado por pulverización de combinaciones de la emulsión de
AGPI omega-3:excipiente

Las emulsiones de la Tabla 8a y 8b se secaron por
pulverización de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2. Los polvos secados por pulverización se utilizaron
para experimentos de compactación posteriores.

Compactación de combinaciones de emulsión de AGPI omega-3
secada por pulverización:excipiente

Los experimentos de compactación se realizaron en todas
las emulsiones secadas por pulverización en la Tabla 8a y 8b.
Para estas compactaciones, se añadió una combinación 2:1 de
celulosa microcristalina (PH102 lote 300017-01):manitol

(Partech M200 lote M608919) al polvo con una carga de un 50% en peso. La compactación se realizó con un simulador del compactador de comprimidos (ESH testing, Phoenix Services Ltd). Los punzones fueron planos con un diámetro de 10 mm. El perfil de compactación del punzón se muestra en la figura 5. Todas las muestras se prepararon con una masa de 300 mg. Se añadieron las combinaciones de emulsión secada por pulverización: excipiente para rellenar toda la cavidad. La distancia de separación del punzón se fijó en 3.2 mm y el tiempo de duración del perfil se fijó en 25 o 0.32 s. Los comprimidos finales se caracterizaron según el peso del comprimido, grosor del comprimido, diámetro del comprimido, dureza del comprimido y desintegración de acuerdo con los métodos de la Farmacopea Europea. Los datos se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de la compactación de combinaciones de emulsión de AGPI omega-3 secada por pulverización:excipiente

Designación de la combinación de emulsión secada por pulverización:	Peso (mg)	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Dureza (N)	Tiempo de desintegración (s)	Tiempo de contacto (s)

	excipiente						
	4-1-AGPI HPMC ^a	291.5	3.90	10.14	0.8		5.3
	4-1-AGPI HPMC ^a	294.4	3.87	10.14	1.2		5.3
	4-1-AGPI HPMC ^a	292.6	3.93	ND	<1		5.3
5	4-1-AGPI HPMC ^a	300.7	3.96	10.10	0.9		0.07
	4-1-AGPI HPMC	298.1	3.75	10.10	2.9		0.07
	4-1-AGPI HPMC	308.4	3.85	10.14	2.8		0.07
	4-1-AGPI HPMC	285.8	3.73	10.12	2.2		0.07
	4-1-AGPI HPMC	275.3					0.07
10	4-1-AGPI HPMC	280.7				80	0.07
	4-1-AGPI HPMC	294.0				75	0.07
	4-1-AGPI HPMC	294.3				45	0.07
	4-1-AGPI HPMC	302.9					0.07
	4-1-AGPI HPMC	301.7					0.07
15	4-1-AGPI HPMC						0.07
	sin CaCl ₂	288.9	3.55	10.07	3.3		
	4-1-AGPI HPMC						0.07
	sin CaCl ₂	289.3	3.55	10.02	3.7		
	4-1-AGPI HPMC						0.07
20	sin CaCl ₂	288.7	3.56	10.05	3.7		
	4-1-AGPI HPMC						0.07
	sin CaCl ₂	286.6				>3000 ^c	

5	4-1-AGPI HPMC sin CaCl_2	295.2				$>3000^c$	0.07
	4-1-AGPI HPMC sin CaCl_2	283.1					0.07
	4-1 AGPI CMC ^b						0.07
	4-1-AGPI HEC ^b						0.07

a) Tiempo de duración del perfil: 25 s (todos los demás se comprimieron con un tiempo de duración del perfil de 0.32 s para simular un proceso de fabricación a gran escala típico)

b) No comprimido para obtener comprimidos

c) Forma del comprimido intacta

Compendio

Se prepararon con éxito y se analizaron formulaciones sólidas (comprimidos) a partir de emulsiones secadas por pulverización que contenían aceite con ácidos carboxílicos omega-3 y HPMC excipiente (con o sin CaCl_2). Asimismo, también se prepararon emulsiones utilizando CMC y HEC. Los comprimidos con una composición diferente muestran un comportamiento de desintegración diferente.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiéndose descrito la invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende

i) un polvo que comprende un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, dispersado en una matriz sólida, comprendiendo dicha
10 matriz sólida nanocristales de celulosa, al menos un derivado de celulosa, opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente; y
ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica sólida que comprende

15 i) un polvo formado secando por pulverización una emulsión, comprendiendo dicha emulsión al menos un derivado de celulosa, agua, nanocristales de celulosa, un principio activo farmacéutico que existe como un aceite al menos a entre 15 °C y 35 °C, y que contiene opcionalmente una sal
20 farmacéuticamente aceptable de un catión metálico polivalente; y

ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica sólida que comprende