

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 096**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012** **PCT/EP2012/004958**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014** **WO14082651**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012** **E 12809586 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021** **EP 2925320**

54 Título: **Método nuevo para mejorar la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad acuosa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2021

73 Titular/es:

PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR

72 Inventor/es:

KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
DIAKIDOU, AMALIA y
PAPANIKOLAOU, GEORGIA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 864 096 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método nuevo para mejorar la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad acuosa

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un método nuevo para mejorar las características de solubilidad y biodisponibilidad de un principio activo poco soluble en agua y producir una forma farmacéutica sólida oral mejorada.

Antecedentes de la invención

10 La vía oral es la vía más preferible para la administración del principio activo debido a varios beneficios, tales como un mejor cumplimiento por parte del paciente, seguridad y versatilidad. Por lo tanto, se formula una gran cantidad de principios activos en formas farmacéuticas orales y principalmente como preparaciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas.

Sin embargo, existen algunos obstáculos y dificultades al desarrollar formas sólidas para la administración oral, ya que muchos principios farmacéuticos activos presentan una baja solubilidad en fluidos acuosos, lo que conduce a una velocidad de disolución reducida y un efecto terapéutico limitado.

15 La solubilidad acuosa de un principio activo es una de las propiedades fisicoquímicas más importantes ya que la baja solubilidad acuosa y la baja velocidad de disolución pueden reducir la absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal. La baja solubilidad del principio activo también conduce a una menor biodisponibilidad, una mayor probabilidad de efecto de los alimentos, una liberación incompleta más frecuente a partir de la forma farmacéutica y una mayor variabilidad entre pacientes.

20 Los principios activos poco solubles en agua, es decir, los compuestos que tienen una solubilidad en agua por debajo de 0,1 mg/ml, consisten en una gran mayoría de los principios activos farmacéuticos, lo que limita sus usos potenciales y aumenta la dificultad de formular productos farmacéuticos biodisponibles. En esta categoría, se divulgan principios activos tales como atorvastatina, leflunomida, raloxifeno y tadalafilo.

25 Los principios activos poco solubles han estimulado el desarrollo de tecnologías de administración de principios activos para superar los obstáculos a su solubilización mediante la modificación química o mecánica del entorno que rodea la molécula del principio activo, o alterando físicamente las características macromoleculares de las partículas agregadas del principio activo. Estas tecnologías incluyen tanto los métodos tradicionales de mejora de la solubilidad, tales como la reducción del tamaño de partículas, la adición de tensioactivos y la inclusión en complejos de ciclodextrina-principio activo, y el uso de mecanismos más novedosos tales como sistemas autoemulsionantes, micronización mediante nanopartículas, ajuste de pH y procesos de solubilización por adición de sales ("salting-in").

30 Ya se conocen diversos métodos para la preparación industrial de formas farmacéuticas para la administración oral que comprenden principios farmacéuticos activos que tienen baja solubilidad. Sin embargo, la técnica anterior ha encontrado dificultades sustanciales en la producción de formulaciones sólidas orales de una biodisponibilidad deseable debido a la muy mala solubilidad de dicho principio activo.

35 El documento US-A-2006/068010 se refiere a un método para mejorar la biodisponibilidad de un principio activo de baja solubilidad que comprende la administración oral de un comprimido o cápsula que comprende gránulos de dicho principio activo con al menos un aminoácido y al menos un polímero hidrófilo intragranular, un excipiente de liberación inmediata o un excipiente de liberación sostenida.

40 El documento WO-A-2005/041929 reivindica una forma farmacéutica oral sólida que comprende un principio activo, un solubilizante y un modulador de la liberación, en donde se sincroniza la liberación del principio activo y el solubilizante.

El documento EP 0 670 162 A1 divulga formulaciones farmacéuticas administrables por vía oral que comprenden raloxifeno en combinación con un tensioactivo, un diluyente soluble en agua y un aglutinante hidrófilo opcional como polivinilpirrolidona.

45 El documento WO 2011/000581 A2 divulga comprimidos de raloxifeno que comprenden una combinación de celulosa microcristalina y un diluyente soluble en agua.

Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de proporcionar formas farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden principios activos poco solubles en agua, que superan los problemas relacionados de baja solubilidad acuosa y biodisponibilidad de dicho principio activo, todavía existe la necesidad de un proceso innovador sencillo, fácil de llevar a cabo y de bajo coste para la formulación de dichos principios activos.

Compendio de la invención

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es mejorar las características de solubilidad y biodisponibilidad de un principio activo poco soluble en agua seleccionado entre atorvastatina, leflunomida, raloxifeno y tadalafilo o una sal de los mismos.

- 5 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de una composición farmacéutica sólida para la administración oral que supere las dificultades encontradas en la producción farmacéutica debido a la baja solubilidad de varios principios activos.

- 10 Según otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso sencillo y rentable para fabricar una composición farmacéutica sólida para la administración oral. Las formas farmacéuticas de diferentes concentraciones se formulan ajustando proporcionalmente las cantidades de los excipientes farmacéuticamente aceptables y el principio activo; proporcionando así una linealidad farmacotécnica, sin afectar al perfil de disolución y a la biodisponibilidad del principio activo.

Otro aspecto de la presente divulgación es el uso de un excipiente funcional como agente potenciador de la disolución que es 2-pirrolidona, para principios activos poco solubles en agua.

- 15 En particular, un agente potenciador de la disolución para principios activos farmacéuticos poco solubles en agua, como se han descrito anteriormente, facilita la liberación y aumenta la biodisponibilidad del principio activo, especialmente en combinación con dióxido de silicio, especialmente dióxido de silicio coloidal, que muestra un efecto sinérgico.

- 20 Una característica de la invención es que se proporciona un proceso de fabricación para una formulación farmacéutica o un gránulo intermedio listo para la formulación. Dicho método (en adelante denominado "Proceso de fabricación Pyrroplus" o "Pyrroplus") comprende las siguientes etapas:

- disolver y/o mezclar el principio activo con al menos un excipiente que contiene un resto amida cíclica, que es 2-pirrolidona, opcionalmente mediante agitación;
- 25 – mezclar la disolución/mezcla obtenida con dióxido de silicio y, opcionalmente, añadir otros excipientes de fase interna;
- granulación húmeda o seca de la mezcla obtenida, opcionalmente con etanol; y, opcionalmente,
- secar la masa humedecida, si es necesario, preferiblemente a una temperatura de alrededor de 40 °C.

Las etapas adicionales usadas en la fabricación de una forma farmacéutica sólida incluyen una o más de las siguientes etapas adicionales:

- 30 – pasar el gránulo seco a través de un tamiz para lograr el tamaño de gránulo deseado;
- mezclar el gránulo seco con los constituyentes de los excipientes de la fase externa hasta que se produzca una mezcla uniforme;
- comprimir la mezcla o los gránulos en comprimidos, opcionalmente con otros excipientes, en una máquina de fabricación de comprimidos; y/o recubrir los comprimidos obtenidos.

- 35 Otros objetivos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Perfiles de disolución comparativos de la composición farmacéutica preparada por el "Proceso de fabricación Pyrroplus" y la formulación farmacéutica usando etanol como agente solubilizante.

- 40 Figura 2: XRD comparativa de tadalafilo puro y tadalafilo en la composición farmacéutica producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus".

Figura 3: FTIR comparativa de tadalafilo antes y después de disolverse en 2-pirrolidona.

Figura 4: XRD comparativa de leflunomida pura y leflunomida en la composición farmacéutica producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus".

- 45 Figura 5: XRD comparativa de raloxifeno puro y raloxifeno en la composición farmacéutica producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus".

Descripción detallada de la invención

Un objetivo principal de la presente invención es aplicar un Método nuevo para la preparación de composiciones farmacéuticas mejoradas que comprendan principios activos poco solubles en agua, seleccionados entre atorvastatina, leflunomida, raloxifeno y tadalafilo o una sal de los mismos.

- 5 Presentamos como una característica de la invención una composición farmacéutica para la administración oral que comprende un principio activo poco soluble en agua formando aducto con un agente potenciador de la disolución, es decir, un excipiente farmacéutico que lleva un resto amida cíclica, que es 2-pirrolidona, con el fin de proporcionar solubilidad en agua mejorada.

- 10 Para los fines de la presente invención, se considera que una composición farmacéutica que comprende un principio activo poco soluble en agua se mejora si dicha composición logra una mayor solubilidad de dicho principio activo, generando así la posibilidad de una mayor biodisponibilidad.

Para los fines de la presente invención, se considera que una composición farmacéutica que comprende un principio activo con mala disolución se mejora si dicha composición logra una mayor disolución de dicho principio activo, generando así la posibilidad de una mayor biodisponibilidad.

- 15 De acuerdo con los objetivos anteriores, se proporciona una nueva plataforma tecnológica "Proceso de fabricación Pyrroplus" para fabricar formas farmacéuticas que comprenden principios activos poco solubles en agua, o principios activos que tienen mala disolución, que combina procesos de granulación húmeda y seca. Dicho método emplea el uso del excipiente de 2-pirrolidona como agente solubilizante en combinación con dióxido de silicio y mejora la solubilidad de los principios farmacéuticos activos.

- 20 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral que sean sencillas de fabricar, rentables, posean buenas propiedades farmacotécnicas y linealidad.

- 25 Los siguientes ejemplos presentan la implementación de la técnica "Pyrroplus" a varios principios farmacéuticos activos poco solubles en agua que muestran un aumento significativo en su solubilidad. Para todas las composiciones que se presentan a continuación, los excipientes se eligieron cuidadosamente para dar una velocidad de disolución apropiada y estabilidad de la forma farmacéutica terminada. Las cantidades elegidas de cada excipiente se han obtenido después de una serie de ensayos y se consideran las más adecuadas en cuanto a la solubilidad y a las características de la formulación.

- 30 Mediante el uso del término principio activo queremos decir aquellos principios activos que son poco solubles en agua. Además, queremos decir aquellos principios activos que tienen malas propiedades de disolución. Además, queremos decir aquellos principios activos que tienen un grupo carboxi. Los principios activos son atorvastatina, leflunomida, raloxifeno y tadalafilo.

- 35 Mediante el uso del término "poco soluble en agua" queremos decir principios activos que tienen una solubilidad menor o igual a 0,1 mg/ml en agua como se define en la Farmacopea de EE. UU. o Europa. Entre los principios activos poco solubles en agua para su uso en la invención se encuentran los principios activos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (directrices del BSC (de sus siglas en inglés) para la industria de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.), principios activos de clase II, caracterizados por baja solubilidad y alta permeabilidad, e principios activos de clase IV, caracterizados por baja solubilidad y baja permeabilidad.

- 40 Para un principio activo particular, su velocidad de disolución puede depender de su cristalinidad, o falta de la misma, en el caso de sólidos amorfos, u otros factores físicos no relacionados con su solubilidad absoluta en un medio particular. Las formas amorfas generalmente tienen una mayor velocidad de disolución que las formas cristalinas del mismo principio activo porque el disolvente puede penetrar fácilmente y disolver más cantidad de forma amorfa. El mecanismo de acción de "Pyrroplus" consiste en la transformación de los principios activos del estado cristalino al amorfo. Por tanto, la invención puede mejorar la velocidad de disolución de los principios activos, especialmente de los cristalinos.

- 45 Se ensayaron cantidades específicas del excipiente que contiene un resto amida cíclica y el dióxido de silicio con el fin de determinar las cantidades deseables que mejoran la velocidad de disolución de los principios activos poco solubles en agua. La composición de la presente invención comprende al menos el 1 %, al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 % en peso y al menos el 30 %, 25 % o 20 % en peso de excipiente que contiene un resto amida cíclica. La composición de la presente invención comprende al menos el 1 %, al menos el 5 % y al menos el 10 % y 50 menos del 20 % y el 15 % en peso de dióxido de silicio.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención también puede contener uno o más excipientes de formulación adicionales. Los excipientes que se requiere que se deseen mezclar profundamente con el principio activo, tal como dentro de un gránulo, se denominan "excipientes de fase interna" y pueden seleccionarse entre uno o más de los siguientes; aglutinantes, disgregantes, diluyentes y deslizantes.

Los aglutinantes se seleccionan del grupo que consiste en Kollidon VA 64, carbómero, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa y polidextrosa. Lo más preferiblemente, la composición comprende del 1 % al 15 % en peso de un aglutinante, preferiblemente el aglutinante es Kollidon VA 64.

- 5 Los disgregantes se seleccionan del grupo que consiste en crospovidona, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica y goma guar. Lo más preferiblemente, la composición comprende del 1 % al 15 % en peso de un disgregante, tal como crospovidona, y adicionalmente del 1 % al 5 % en peso de un segundo disgregante, preferiblemente croscarmelosa.

- 10 Los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, dextratos, dextrosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, xilitol, maltosa y fosfato dicálcico anhidro. Lo más preferiblemente, la composición comprende del 5 % al 25 % en peso de un diluyente, preferiblemente celulosa microcristalina, o del 1 % al 20 % en peso de un diluyente, preferiblemente lactosa, o del 1 % al 15 % en peso de un diluyente, preferiblemente fosfato dicálcico anhidro, o una mezcla de uno o más.

Los deslizantes se seleccionan del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio y almidón. Lo más preferiblemente, la composición comprende del 10 % al 35 % en peso de un deslizante, preferiblemente almidón.

- 15 Los excipientes que se desea que no se mezclen profundamente con el principio activo son los "excipientes de fase externa" y se sitúan en la composición, pero fuera de la fase interna, que puede ser un gránulo, y pueden seleccionarse, por ejemplo, de uno o más de los siguientes; rellenos, disgregantes y/o lubricantes.

- 20 Los disgregantes se seleccionan del grupo que consiste en crospovidona, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, goma guar. Lo más preferiblemente, la composición comprende del 1 % al 5 % en peso de croscarmelosa en la fase externa.

Los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio. Lo más preferiblemente, la composición comprende del 0, 5 % al 5 % en peso de estearato de magnesio.

Ejemplos

- 25 Ejemplo 1

Comprimido que comprende 20 mg de tadalafilo (Composición 1)

Los comprimidos que comprenden tadalafilo se prepararon mediante el "Proceso de fabricación Pyrroplus". La composición de los comprimidos se ilustra en la Tabla 1:

Tabla 1: Composición 1 producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus"

Principios	mg por comprimido	% contenido
Fase interna		
Tadalafilo	20	3,0
Pirrolidona	120	18,0
Kollidon VA 64	40	6,0
Crospovidona	40	6,0
Celulosa microcristalina	100	15,0
Lactosa monohidrato	52	7,7
Almidón	160	24,0
Fosfato dicálcico anhidro	40	6,0
Dióxido de silicio	60	9,0
Croscarmelosa	15	2,2
Fase externa		
Croscarmelosa	15	2,2

Estearato de magnesio	6	0,9
Total	668	100

El proceso de fabricación, como se sigue para la preparación de la Composición 1, consiste en las siguientes etapas:

- Disolver tadalafilo en 2-pirrolidona mediante agitación.
- Mezclar la disolución obtenida con la mezcla de dióxido de silicio y el resto de excipientes de la fase interna: Kollidon VA64, crospovidona, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón, fosfato dicálcico anhidro, croscarmelosa.
- Granulación húmeda de la mezcla obtenida con la cantidad adecuada de etanol.
- Secar la masa humedecida a 40 °C.
- Pasar el gránulo seco a través de un tamiz para lograr el tamaño de gránulo deseado.
- Mezclar el gránulo seco con croscarmelosa y estearato de magnesio.
- Comprimir la masa en comprimidos de 668 mg de peso medio, en una máquina de fabricación de comprimidos con punzones oblongos de 16 mm de largo y 8 mm de ancho.

La masa tiene buenas propiedades (compactación, densidad, flujo) y los comprimidos se caracterizan por excelentes propiedades farmacotécnicas, tales como homogeneidad, compresibilidad, alta dureza, baja friabilidad y rápido tiempo de disgregación.

El "proceso de fabricación Pyrroplus", como se ha descrito anteriormente, supera varios problemas asociados con la baja solubilidad de tadalafilo. Más específicamente, cuando tadalafilo se disuelve en 2-pirrolidona, su solubilidad aumenta y alcanza valores altos. Por el contrario, el uso de etanol como disolvente requiere una mayor cantidad de disolvente o una pequeña cantidad de tadalafilo, ambos casos molestan en la preparación de una composición farmacéutica.

La Tabla 2 ilustra los estudios comparativos de solubilidad de la formulación de la presente invención y una formulación producida reemplazando 2-pirrolidona con igual cantidad de etanol:

Tabla 2: Perfiles de disolución comparativos de la Composición 1 y la formulación farmacéutica preparada usando etanol como agente solubilizante

Tiempo (min)	% Disuelto usando pirrolidona	% Disuelto usando etanol
15	79,35	15,53
30	86,96	16,92
45	94,05	17,63
60	94,90	18,09
90	94,43	18,25

Los resultados indican que "Pyrroplus" aumenta significativamente la velocidad de disolución de tadalafilo (Figura 1). Más del 90 % se libera en 90 minutos usando 2-pirrolidona junto con dióxido de silicio, mientras que menos del 20 % se libera cuando se usa etanol.

Un objetivo importante de la presente invención es proporcionar una composición de liberación inmediata que tenga un perfil de disolución mejorado. A continuación, se presenta el perfil de disolución dado a partir del ensayo de disolución de los comprimidos en medio de disolución acuoso pH 4,5, 50 rpm.

Tabla 3: Resultados de la disolución de la Composición 1 en tampón acuoso a 50 rpm y a pH 4,5

Tiempo (min)	% Disuelto
15	65,97

30	83,47
45	90,00
60	91,90
90	92,65

Según los resultados de la disolución, la Composición 1 preparada mediante el "Proceso de fabricación Pyrroplus" presenta un carácter de liberación inmediata significativo ya que el 80 % de tadalafilo se disuelve en menos de 30 min y aproximadamente el 90 % en 45 min.

- 5 Además, se estudió ampliamente el efecto del dióxido de silicio en la velocidad de disolución y el proceso de granulación. En particular, se preparó una determinada formulación excluyendo el dióxido de silicio. Resumiendo los resultados, se demostró que la solubilidad de tadalafilo se redujo en un 40 % en 90 minutos. Además, la textura de la formulación producida sin usar dióxido de silicio era aceitosa.

- 10 El mecanismo del "Proceso de fabricación de Pyrroplus" aún no ha sido completamente reconocido. Basándose en los resultados de la solubilidad y los estudios por XRD, el posible mecanismo de acción es una transformación del principio activo de estado cristalino a amorfo (Figura 2). Además, los estudios por FTIR confirman la interacción entre el IFA y la 2-pirrolidona, como también se puede ver en la Figura 3. El principio activo puro se absorbe a 1.678 y 1.650 cm^{-1} . La absorción a 1.678 permanece estable después de la adición de 2-pirrolidona mientras que la segunda absorción casi desaparece y solo puede detectarse un pequeño hombro a 1.649 cm^{-1} en esa zona. Esto prueba que uno de los dos grupos carbonilo del principio activo interactúa con el resto amida cíclica del excipiente. Dicha interacción se produce posiblemente durante la evaporación del disolvente y debido a las interacciones de los puentes de hidrógeno entre el principio activo y el resto amida cíclica del excipiente. Dado que el principio activo se encuentra en estado amorfo, puede formar puentes de hidrógeno con el resto de los excipientes de la mezcla. Estos enlaces mantienen el principio activo en forma amorfa, lo que evita que se recristalice. También vale la pena mencionar que la gran área de superficie del dióxido de silicio, que da como resultado una gran área de contacto entre el excipiente y el principio activo, hace que el principio activo permanezca en su estado amorfo, que en general tiene una mayor velocidad de disolución que la forma cristalina.

- 25 El efecto del excipiente que contiene un resto amida cíclica sobre la velocidad de disolución y, en consecuencia, sobre la biodisponibilidad del principio activo puede atribuirse a varias razones. En primer lugar, su carácter fuertemente hidrófilo mejora la penetración de agua del principio activo. Además, la ausencia de cristales (dispersión amorfa) requiere un nivel de energía más bajo para la disolución que el cristalino, ya que todos los principios amorfos presentan una liberación mejorada. Además, los puentes de hidrógeno y la formación de aducto molecular del principio activo y el excipiente que contiene un resto amida cíclica conducen a una miscibilidad parcial que mejora las características hidrófilas del principio activo mediante interacciones dentro del excipiente que contiene un resto amida cíclica.

- 30 Como se ha mostrado anteriormente, el dióxido de silicio también desempeña un papel adicional importante en la mejora de la disolución del principio activo. Su pequeño tamaño de partícula y su gran superficie específica dan como resultado una gran área de contacto con el principio activo que lo ayuda a permanecer en su estado amorfo. Cuando se incorpora a una composición farmacéutica, se forma una fina dispersión de partículas amorfas del principio activo en su superficie, lo que da como resultado un sistema monofásico. Dicho sistema monofásico mejora la solubilidad del principio activo. También tiene características de flujo deseables que mejoran las propiedades de flujo de los polvos secos.

- 40 Los principios activos amorfos deben formularse con precaución porque tienen tendencia a recristalizarse, lo que da como resultado una biodisponibilidad que no es reproducible o disminuye significativamente después de determinados períodos de dosificación debido a los productos de degradación. No existe tal preocupación en la presente formulación. La estabilidad del sistema se debe a la formación de puentes de hidrógeno heteromoleculares, los cuales mantienen congeladas las moléculas de los principios activos en la matriz polimérica reduciendo su movilidad.

Por lo tanto, además presentamos como una característica de la invención el uso de un excipiente que contiene un resto amida cíclica para estabilizar un principio activo en el estado amorfo dentro de una composición farmacéutica.

- 45 Por lo tanto, el excipiente que contiene un resto amida cíclica y el dióxido de silicio tienen una función importante en la presente formulación y contribuyen a una forma farmacéutica sólida mejorada producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus".

Todas las formulaciones presentadas a continuación también se prepararon siguiendo el "Proceso de fabricación Pyrroplus" como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

Comprimido que comprende 20 mg de leflunomida (Composición 2)

Tabla 4: Composición 2 producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus"

Principios	mg por comprimido	% contenido
Fase interna		
Leflunomida	20	3,0
Pirrolidona	120	18,0
Kollidon VA 64	40	6,0
Crospovidona	40	6,0
Celulosa microcristalina	100	15,0
Lactosa monohidrato	52	7,7
Almidón	160	24,0
Fosfato dicálcico anhidro	40	6,0
Dióxido de silicio	60	9,0
Croscarmelosa	15	2,2
Fase externa		
Croscarmelosa	15	2,2
Estearato de magnesio	6	0,9
Total	668	100

5 En la Figura 4 se muestra la XRD comparativa de leflunomida pura y leflunomida en una composición farmacéutica producida mediante el "Proceso de fabricación Pyrroplus". El perfil de disolución del comprimido anterior se ilustra en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de la disolución de la Composición 2 en tampón acuoso a 50 rpm y a pH 1,2

Tiempo (min)	% Disuelto
15	82,84
30	86,76
45	90,40
60	90,47
90	90,07

Ejemplo 3

10 Comprimido que comprende 20 mg de raloxifeno (Composición 3)

Tabla 6: Composición 3 producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus"

Principios	mg por comprimido	% contenido
Fase interna		
Raloxifeno	20	3,0

Pirrolidona	120	18,0
Kollidon VA 64	40	6,0
Crospovidona	40	6,0
Celulosa microcristalina	100	15,0
Lactosa monohidrato	52	7,7
Almidón	160	24,0
Fosfato dicálcico anhidro	40	6,0
Dióxido de silicio	60	9,0
Croscarmelosa	15	2,2
Fase externa		
Croscarmelosa	15	2,2
Estearato de magnesio	6	0,9
Total	668	100

En la Figura 5 se muestra la XRD comparativa de raloxifeno puro y raloxifeno en una composición farmacéutica producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus". El perfil de disolución del comprimido anterior se ilustra en la Tabla 7.

5 Tabla 7: Resultados de la disolución de la Composición 3 en tampón acuoso a 50 rpm y a pH 1,2

Tiempo (min)	% Disuelto
15	60,00
30	65,14
45	68,68
60	69,72
90	69,71

Ejemplo 4

Comprimido que comprende 20 mg de atorvastatina (Composición 4)

Tabla 8: Composición 4 producida por el "Proceso de fabricación Pyrroplus"

Principios	mg por comprimido	% contenido
Fase interna		
Atorvastatina	20	3,0
Pirrolidona	120	18,0
Kollidon VA 64	40	6,0
Crospovidona	40	6,0
Celulosa microcristalina	100	15,0
Lactosa monohidrato	52	7,7

Almidón	160	24,0
Fosfato dicálcico anhidro	40	6,0
Dióxido de silicio	60	9,0
Croscarmelosa	15	2,2
Fase externa		
Croscarmelosa	15	2,2
Estearato de magnesio	6	0,9
Total	668	100

El perfil de disolución de los comprimidos anteriores se ilustra en la Tabla 9.

Tabla 9: Perfil de disolución de la Composición 4 en tampón acuoso a 50 rpm y a pH 1,2

Tiempo (min)	% Disuelto
15	41,92
30	52,40
45	57,03
60	58,37
90	58,00

- 5 A partir de los anteriores resultados de la disolución, es obvio que la velocidad de liberación de los principios activos es significativamente alta, lo que facilita el procedimiento de fabricación y genera las disposiciones de biodisponibilidad mejorada.

10 La optimización del perfil de disolución y la biodisponibilidad mejorada de los principios activos lograda por dicho método ofrece la oportunidad de usarlo ampliamente en la producción farmacéutica y supera los problemas causados por las deficiencias de solubilidad de muchos principios activos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la administración oral que comprende un principio activo poco soluble en agua seleccionado entre atorvastatina, leflunomida, raloxifeno y tadalafilo o una sal de los mismos, formando aducto molecular con 2-pirrolidona, comprendiendo la composición además dióxido de silicio, en donde 2-pirrolidona está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 % en peso y el dióxido de silicio está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que además comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre aglutinantes, disgregantes, diluyentes, deslizantes y lubricantes.
3. Un proceso para la preparación de formas farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprende un principio activo poco soluble en agua seleccionado entre atorvastatina, leflunomida, raloxifeno y tadalafilo o una sal de los mismos, formando aducto molecular con un agente potenciador de la disolución, que es 2-pirrolidona, que comprende:
 - i) disolver y/o mezclar el principio activo con al menos un excipiente con función 2-pirrolidona, que es 2-pirrolidona, opcionalmente mediante agitación;
 - ii) mezclar la disolución/mezcla obtenida con dióxido de silicio y, opcionalmente, añadir otros excipientes de la fase interna;
 - iii) granulación húmeda o seca de la mezcla obtenida, opcionalmente con etanol; y, opcionalmente, secar la masa humedecida, si es necesario,en donde la 2-pirrolidona está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 % en peso y el dióxido de silicio está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso.

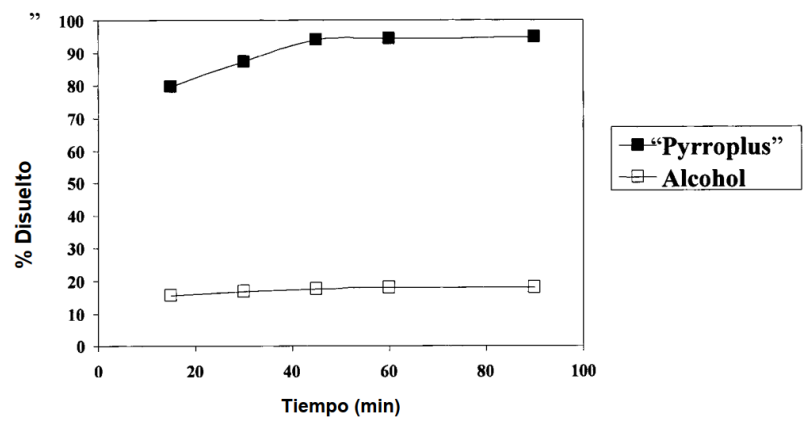


Fig. 1

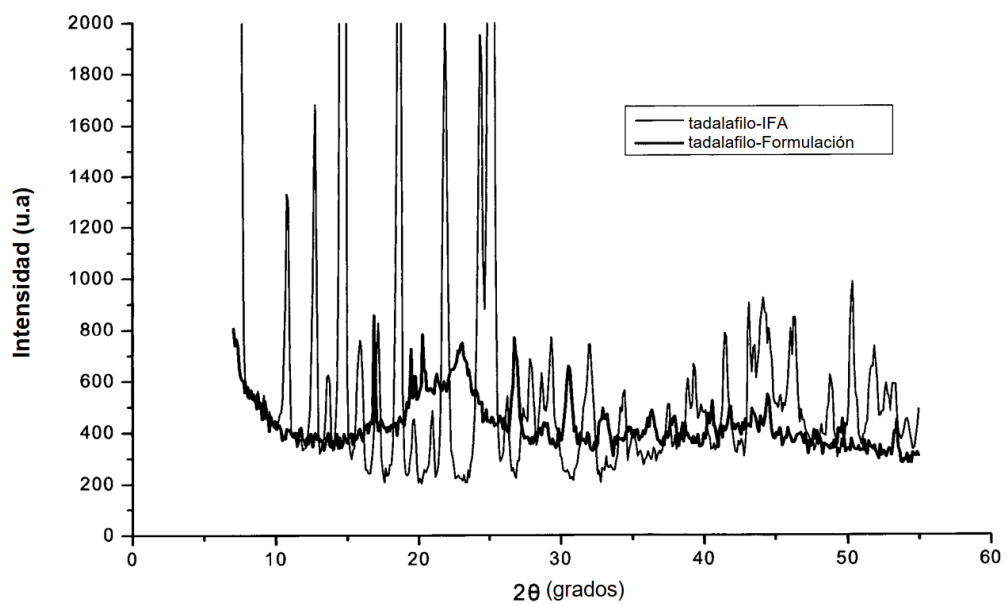


Fig. 2

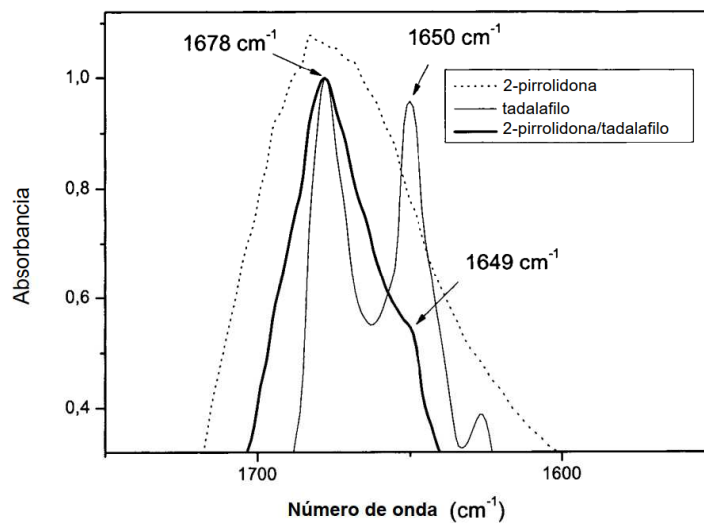


Fig. 3

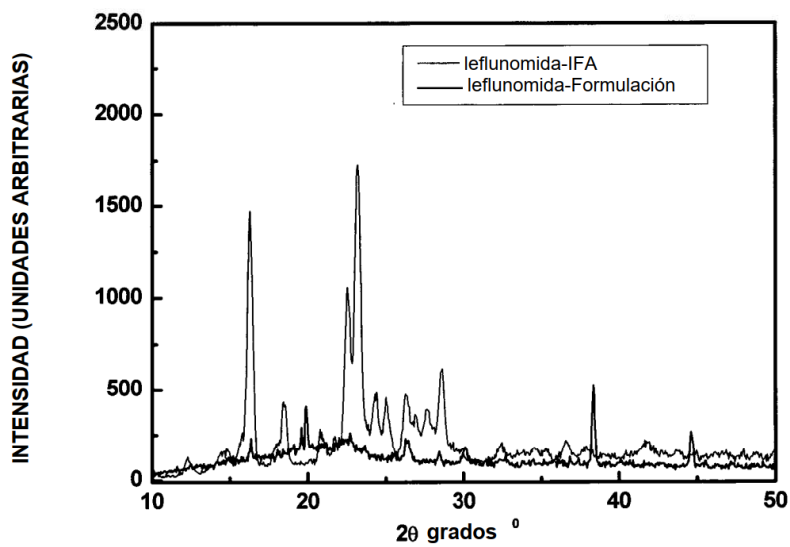


Fig. 4

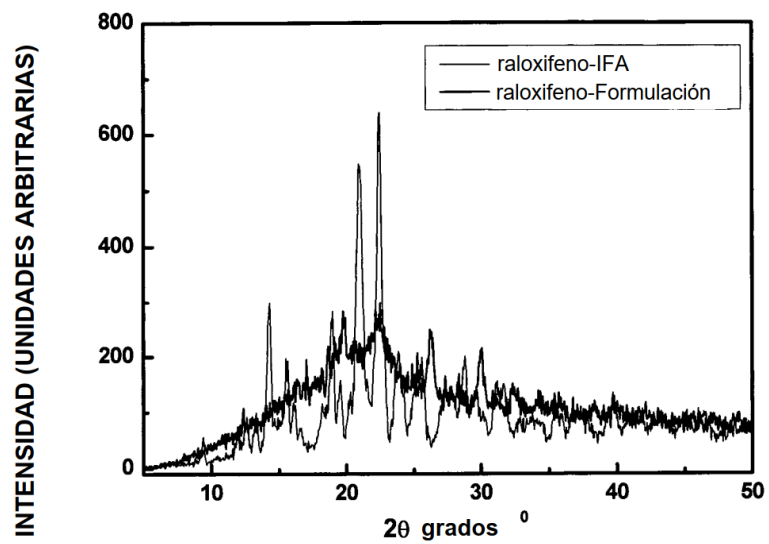


Fig. 5