

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 076**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03813592 .7**
96 Fecha de presentación: **22.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1581189**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Dispersiones de fármaco sólidas estabilizadas en un vehículo orgánico y un proceso para la preparación de las mismas**

30 Prioridad:
23.12.2002 IT MI20022748

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2012

73 Titular/es:
Aptalis Pharma S.r.l.
Via Martin Luther King 13
20060 Pessano Con Bornago (MI), IT

72 Inventor/es:
COLOMBO, Italo y
GERVASONI, Dario

74 Agente/Representante:
Ruo, Alessandro

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).

ES 2 382 076 T3

DESCRIPCIÓN

Dispersiones de fármaco sólidas estabilizadas en un vehículo orgánico y un proceso para la preparación de las mismas.

Campo de la invención

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas de efecto rápido provistas de elevada solubilidad biológica. Se describe la preparación de nuevos materiales compuestos de fármaco-vehículo (dispersiones sólidas estabilizadas) en las que el fármaco se dispersa de forma masiva (en volumen) en forma amorfa en el interior de un vehículo orgánico.

Técnica anterior

- 10 **[0002]** La obtención de composiciones farmacéuticas listas para su uso, que garanticen parámetros cinéticos de elevada solubilidad del fármaco y por tanto una elevada bio-disponibilidad una vez administrados, constituye un objetivo importante en la tecnología farmacéutica; dicha necesidad se hace particularmente sensible en el caso de fármacos moderadamente solubles en agua, que presentan una bio-disponibilidad notablemente reducida.

- 15 **[0003]** Muchos fármacos poco solubles en agua se encuentran presentes en estado cristalino: un sistema para mejorar la solubilidad de este grupo de fármacos consiste en destruir la red cristalina, convirtiéndolos en amorfos: de hecho la sustancia en estado amorfo presenta por un lado una mayor solubilidad y por otro parámetros cinéticos de disoluciones más rápidos en agua con respecto al correspondiente estado cristalino. El motivo para ello es el hecho de que mientras la disolución del cristal requiere una intervención adicional sobre la parte del disolvente para romper los enlaces intermoleculares de la red cristalina, dicha intervención no resulta necesaria en el caso de la red
20 cristalina: en el último caso el procedimiento de disolución precisa menos energía y la disolución tiene lugar de manera más rápida.

- [0004]** Los procedimientos de formación de especies amorfas de los fármacos cristalinos se conocen desde hace mucho tiempo (Yu L., Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization y stabilization. Adv. Drug. Delivery. Rev., 2001, 48, p. 27-42). No obstante, debido a la mayor estabilidad de los cristales (una forma física con menor energía libre y, por tanto, termodinámicamente más estable), los fármacos de naturaleza amorfa presentan una pobre estabilidad (fase metaestable) y tienden a recrystalizar de forma sencilla, perdiendo de este modo su mayor solubilidad adquirida de forma temporal.

- [0005]** Con el objetivo de limitar este fenómeno, se ha propuesto la preparación de un depósito de fármaco amorfo sobre vehículos farmacéuticos: en este caso, las fuerzas interactivas fármaco-vehículo limitan la tendencia de la molécula de la fase amorfa a la re-agregación, lo que permite una mayor estabilidad. Para obtener eso, se han
30 propuesto procedimientos de "deposición de disolvente", de acuerdo con los cuales los fármacos se disuelven inicialmente en un disolvente apropiado; se añaden partículas de vehículo insolubles a esta disolución y posteriormente se evapora el disolvente, preparando de este modo el fármaco como precipitado de forma amorfa sobre el vehículo.

- 35 **[0006]** No obstante, estas estrategias solo son parcialmente eficaces, ya que conducen a porcentajes no muy elevados de formación de especies amorfas; además, el fármaco permanece depositado solo sobre la superficie externa de las partículas de vehículo, es decir, no se distribuye internamente (en volumen) en el interior de las propias partículas (International Journal of Pharmaceutics, 33, 1986, p. 115-124): el fármaco que permanece en superficie todavía muestra una libertad notable para la re-agregación dando lugar a la formación sencilla de
40 estructuras cristalinas. Recientemente, algunos autores (Drug. Dev. Ind. Pharm., 24(4), 1998, p. 359-363) han propuesto el uso de microondas para aumentar la solubilidad de los fármacos cristalinos: el proceso proporciona la mezcla del fármaco con un vehículo inorgánico con un elevado área superficial (dióxido de silicio), y la exposición a microondas; no obstante, incluso en este caso se obtienen materiales compuestos, denominados por los autores "*dispersiones de sólido superficiales*", en las que el fármaco de naturaleza amorfa se encuentra localizado en la
45 superficie de las partículas de vehículo. Incluso en este caso, están presentes las limitaciones de los sistemas anteriores, es decir, el fármaco está depositado solo sobre las superficies externas de las partículas de vehículo, y por tanto todavía es objeto del fenómeno de re-cristalización.

- [0007]** El documento EP-A-1308156 describe la preparación de dispersiones sólidas de un fármaco en polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona lineal, obteniéndose la dispersión por medio de tratamiento con microondas. El documento US-A-6462093 describe la preparación asistida con microondas de materiales compuestos de fármaco-vehículo; los ejemplos muestran el uso, como vehículos, de hidroxipropilmetilcelulosa, su derivado de acetosuccinato, y polivinilpirrolidona lineal. En ambas referencias se mantiene constante la energía de microondas (Wattios) durante todo el tratamiento.

- 55 **[0008]** El documento de US-A-5 972 381 y el documento WO-A 9 800 113, que casi corresponde por completo al documento US-A-5 972 381, describe disoluciones de sólidos considerablemente amorfos de un agente anti-fúngico y un polímero soluble o insoluble.

[0009] El resumen del documento WPI/Derwent AN-1993-40883934 & JP-A-5 306 225 describe un proceso de formación de especies amorfas de un fármaco moderadamente soluble, tal como nifedipina e indometacina, mediante co-molienda del fármaco con polivinilpirrolidona "unida".

- 5 **[0010]** Hasta el presente, ninguna de los procesos disponibles de formación de especies amorfas resulta enteramente satisfactorio. El objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso altamente eficaz capaz de obtener por un lado una elevada dispersión del principio activo a lo largo de todo el vehículo y por otro un elevado grado de formación de especies amorfas del principio activo.

Sumario

- 10 **[0011]** De manera sorprendente, se ha comprobado que cuando se mezcla un fármaco con un vehículo orgánico y posteriormente se trata con un campo electromagnético oscilante a frecuencias que pertenecen a la zona de microondas de acuerdo con un ciclo de calentamiento específico, se obtiene un material compuesto de fármaco-vehículo en el que el fármaco se encuentra sometido a formación de especies amorfas en cantidades elevadas y en forma más estable, con respecto a los que se obtienen por medio de la técnica anterior.

- 15 **[0012]** En la presente invención el tratamiento de microondas se lleva a cabo sobre mezclas homogéneas de fármaco y vehículo pre-humedecidas con cantidades apropiadas de disolventes, o sobre mezclas de fármaco-vehículo en estado seco, colocadas sobre soportes basados en un material dieléctrico que se acoplan con las microondas, tal como por ejemplo politetrafluoroetileno modificado con grafito.

- 20 **[0013]** El ciclo de aplicación de microondas es tal que la mezcla de fármaco se calienta hasta una temperatura mayor que la temperatura de fusión del fármaco, y dicha temperatura posteriormente se mantiene constante durante al menos 5 minutos. Los materiales compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención, identificados en el presente documento como "dispersión de sólidos estabilizadas", se caracterizan por contener una cantidad de fármaco sometido a formación de especies amorfas mayor que 50 % en peso con respecto al fármaco total presente, y por el hecho de que el fármaco también se encuentra dispersado en el interior (en volumen) de las partículas de vehículo, no solo sobre la superficie externa de las mismas.

- 25 **[0014]** La técnica de la presente invención en volumen del fármaco en forma amorfa se aprecia como particularmente eficaz y útil en el caso de fármaco poco solubles en agua, permitiendo de este modo el aumento de las características de solubilidad y bio-disponibilidad en tiempos cortos posteriores a la administración.

Descripción del dibujo

[0015]

- 30 **Figura 1:** curvas de calibración para sistemas de Ibuprofeno- β -ciclodextrina, Ibuprofeno crosopovidona y nifedipina crosopovidona.

- : ibuprofeno / beta-ciclodextrina
- : ibuprofeno / crosopovidona
- ▲: nifedipina/ crosopovidona

- 35 **Figura 2:** perfiles de energía (-----) y temperatura (-----) obtenidos, durante el tratamiento de la muestra PVP/Nif01 (ejemplo 4, tabla 8).

Figura 3: perfiles de energía (-----) y temperatura (-----) obtenidos, durante el tratamiento de la muestra PVP/Nim06 (ejemplo 4, tabla 8).

Figura 4: ciclo de calentamiento aplicada a la producción de material compuesto PVP/Nif02 (ejemplo 1, tabla 5)

- 40 **Figura 5:** sección de una partícula de material compuesto de PVPINim02 (ejemplo 1, tabla 4) observada por medio de microscopio electrónico de barrido.

Figura 6: imagen ampliada de la partícula de la figura 5, con análisis de la concentración de fármaco en tres puntos diferentes de la sección de partícula.

Descripción detallada de la invención

- 45 **[0016]** La invención está formada por nuevos materiales compuestos que se pueden obtener por medio de un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene un fármaco disperso en un vehículo orgánico, en el que el fármaco está:

- presente, en forma amorfa en cantidades mayores o iguales que 50 % en peso con respecto al total de fármaco presente en el material compuesto, y

- dispersado de forma masiva ("en volumen") dentro de las partículas del vehículo anteriormente mencionado como se describe en la reivindicación 10.

[0017] Por "fármaco en forma amorfa" se entiende el fármaco cuando está presente en la forma de grupos moleculares, cuya organización estructural no se puede discernir con técnicas de difracción de rayos-X (PXRD) o mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). Los materiales compuestos preferidos son los que contienen al menos 75 %, o más preferentemente al menos 85 % del fármaco en forma amorfa; se han obtenido materiales compuestos en los que el fármaco se encuentra presente en 100 % en forma amorfa con la presente invención, y se describen en la sección experimental.

[0018] Por "dispersado de forma masiva (o en volumen)" se entiende el hecho de que el fármaco se deposita no solo sobre las superficies de las partículas de vehículo sino también en el interior de las mismas, en la presente invención se provoca que el fármaco difunda hacia el interior de las partículas de vehículo y se estabilice "in situ".

[0019] El vehículo orgánico se escoge entre polímero reticulado, un agente de formación de complejos o sus mezclas. Típicamente, el polímero reticulado es insoluble en agua, mientras que el agente de formación de complejos es típicamente soluble en agua; los términos "soluble/insoluble" se entienden con respecto a agua a temperatura ambiente (20 °C); el término "reticulado" se refiere a la existencia de enlaces inter-poliméricos inducidos por vía sintética; un ejemplo preferido de polímero reticulado insoluble es polivinilpirrolidona reticulada, conocida comercialmente como crospovidona; otros ejemplos de polímeros de esta clase son carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón reticulado, dextrano reticulado, poliestireno reticulado y beta-ciclodextrina reticulada.

[0020] Miembros preferidos de esta clase de agentes de formación de complejos solubles en agua son ciclodextrinas (tales como alfa-, beta-, gamma-ciclodextrina y sus derivados), maltodextrina. Los agentes de formación de complejos pueden contener moléculas de agua de hidratación.

[0021] Preferentemente, los vehículos orgánicos usados en la presente invención se caracterizan por un área superficial no elevada, por ejemplo, entre 0,05 y 20 m²/g; por ejemplo el CL-PVP y ciclodextrina, disponibles comercialmente satisfacen estos requisitos perfectamente, con un área superficial media de 0,5-2 m²/g.

[0022] La presente invención también comprende el uso de mezclas de dos o más vehículos orgánicos; por ejemplo la mezcla de un polímero reticulado insoluble en agua con un agente de formación de complejos soluble en agua.

[0023] Cualquier ingrediente activo de interés farmacéutico (también se incluyen mezclas de dos o más de ellos) puede estar presente en los materiales compuestos reivindicados en la presente invención; se prefieren fármacos moderadamente solubles en agua, también conocidos como los que pertenecen a la clase II del sistema biofarmacéutico de clasificación (cf. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Ed. Centre for Drug Evaluation And Research, FDA, 1997): ejemplos de dichos compuestos son nimesulida, ibuprofeno, nifedipina, griseofulvina, piroxicam, progesterona, indometacina, lorazepam, etc. Como se muestra en la sección experimental, ha sido posible obtener una formación de especies amorfas de elevada a completa de estos productos (presente de manera original en el estado cristalino con baja solubilidad) y su dispersión en volumen en el vehículo.

[0024] En los materiales compuestos de acuerdo con la invención, preferentemente el fármaco y el vehículo están presentes en proporciones en peso que comprenden entre 1:0,5 y 1:20, más preferentemente entre 1:1 y 1:10.

[0025] El proceso de preparación de los materiales compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, constituye un segundo objeto de la invención. El proceso comprende mezclar el fármaco original (es decir, el fármaco en la estructura micro-cristalina a convertir en amorfo y dispersado dentro del vehículo) con el vehículo orgánico anteriormente mencionado, seguido de tratamiento con un campo electro-magnético oscilante, a una frecuencia que pertenece a la zona de microondas, con las siguientes consideraciones particulares:

(i) la aplicación del campo electro-magnético oscilante se lleva a cabo sobre la mezcla de fármaco-vehículo previamente humedecida, o

(ii) la aplicación del campo electro-magnético oscilante se lleva a cabo sobre la mezcla fármaco-vehículo colocada en un recipiente formado por un material dieléctrico que tiene capacidad de acoplamiento con las microondas. En ambos casos se aplica un ciclo de calentamiento específico, como se detalla a continuación.

[0026] En la primera variante (i), se humedece la mezcla fármaco-vehículo con una cantidad apropiada de disolvente, hasta la formación de una masa suficientemente amortiguada; se añade el disolvente, generalmente agua, usando técnicas conocidas, por ejemplo mediante nebulización del disolvente a través de la mezcla mantenida en agitación, o simplemente vertiendo sobre la mezcla y mezclando. Se añade el disolvente en una cantidad comprendida entre 0,1 ml/g y 5 ml/g con respecto a la mezcla de fármaco-vehículo seca. La mezcla, pre-humedecida de este modo, colocada en el reactor (por ejemplo en un recipiente de vidrio de Pyrex), se introduce en el interior de un horno y posteriormente se trata con microondas a una presión preferentemente comprendida entre 1 y 20 bares.

[0027] En la variante (ii), se coloca la mezcla fármaco-vehículo en un receptor de muestra (reactor) fabricado total o parcialmente (por ejemplo al menos 10 %) a partir de un material dieléctrico que se acopla con las microondas, y se

introduce de este modo en el interior de un aplicador de microondas. Por "capacidad de acoplamiento por medio de microondas" se entiende el hecho de que el material en cuestión, cuando queda expuesto a las microondas, aumenta la temperatura en proporción con el polvo aplicado; un ejemplo preferido del material que presenta esta propiedad es politetrafluoroetileno modificado con grafito.

- 5 **[0028]** Mediante el uso de reactores que contienen los materiales de acoplamiento anteriormente mencionados, la formación de especies amorfas avanza de manera sencilla a presión atmosférica, sin necesidad de operar a presión elevada y sin necesidad de añadir agua u otros humectantes; no obstante, esto no excluye la posibilidad de añadir agua y/o operar bajo presión, siempre que se desee.

- 10 **[0029]** En ambas variantes (i) y (ii), la aplicación del campo electro-magnético oscilante se lleva a cabo con microondas que presentan una energía comprendida entre 100 W y 5000 W, para un tiempo total de hasta 120 minutos. De manera indiferente, el campo electromagnético oscilante puede ser enfocado o no enfocado. De manera general, el intervalo de frecuencia de microondas aplicado está comprendido entre 400 MHz y 25000 MHz. La aplicación de las microondas puede tener lugar bajo condiciones de energía constante o variable.

- 15 **[0030]** El ciclo de tratamiento de microondas es fundamental de acuerdo con la presente invención. De hecho se requiere un ajuste de la energía de las microondas de tal forma que la muestra (es decir, la mezcla de fármaco-vehículo objeto de tratamiento) alcance un valor de temperatura (T°) mayor que la temperatura de fusión del fármaco presente en la mezcla. A continuación, se debe mantener la temperatura (T°) en estado estacionario durante al menos 5 minutos.

- 20 **[0031]** No existe un límite específico sobre cuán elevada debe ser la temperatura T° con respecto a la temperatura de fusión del fármaco: no obstante, es preferible mantenerse cerca de la temperatura de fusión: por ejemplo, T° puede ser de 1 a 20 grados $^{\circ}\text{C}$ mayor que la temperatura de fusión del fármaco.

[0032] Por "temperatura de fusión del fármaco" se entiende la temperatura que corresponde al pico de la endoterma, medida según calorimetría de barrido diferencial (DSC), llevado a cabo a una tasa de barrido igual a la establecida para el tratamiento dieléctrico con microondas.

- 25 **[0033]** El tratamiento de microondas se puede llevar a cabo por medio del ajuste temporal de un nivel específico de energía (por ejemplo 500 W), hasta que la muestra alcance la temperatura objetivo T° ; se puede escoger ésta última por parte del operador, con la condición de que sea mayor que la temperatura de fusión del fármaco presente en la mezcla; una vez que se alcanza la temperatura T° , se prolonga el tratamiento, ajustando (modulando) la energía de microondas para mantener la temperatura de la muestra en estado estacionario a la temperatura T° , durante al menos 5 minutos.

[0034] De manera alternativa, es posible llevar a cabo una primera etapa en la que la temperatura de la muestra se incrementa de forma gradual (por ejemplo, 10-25 minutos), hasta que alcance el valor objetivo T° ; posteriormente, se prolonga el tratamiento, ajustando (modulando) la energía de microondas con el fin de mantener la temperatura de la muestra en estado estacionario a la temperatura T° durante al menos 5 minutos.

- 35 **[0035]** La Figura 4 muestra gráficamente un ejemplo de este procedimiento, que muestra el registro de la temperatura para la muestra PVP/Nif02, preparada y sometida a ensayo por medio del solicitante (cf. sección experimental, ejemplo 1, tabla 5).

- 40 **[0036]** En todas las circunstancias, el proceso siempre se lleva a cabo con prioridad de la temperatura de muestra, es decir, no de la energía fija suministrada: se modula ésta última con el fin de alcanzar y mantener la temperatura pre-fijada T° en la mezcla de fármaco-vehículo durante al menos 5 minutos.

- 45 **[0037]** A este respecto, es importante remarcar que la sustancia en fusión absorbe energía de forma irregular, dependiendo de la cantidad relativa de las fases (sólida, líquida) a través de las cuales pasa durante la fusión. Por tanto, la administración estacionaria de energía electro-magnética (energía de microondas) durante el proceso de fusión no produce una temperatura estacionaria paralela en la muestra; por el contrario, la muestra tratada de este modo cambia inevitablemente la temperatura. Con el fin de mantener la muestra a una temperatura estacionaria, es necesario modular la energía de microondas, compensando de este modo de forma continua el grado variable de absorción de energía de la muestra, que tiene lugar durante el proceso de fusión. Dichas compensaciones se obtienen mediante medios disponibles de sistemas electrónicos capaces de detectar cualesquiera cambios en la temperatura de la muestra y de modificar de forma inmediata, por exceso o por defecto, la energía de microondas

- 50 para mantener de este modo la temperatura de la muestra en estado estacionario a un valor pre-establecido T° .

- [0038]** El equipamiento usado para la aplicación de microondas puede ser cualquier aplicador de microondas que opere dentro de los intervalos descritos anteriormente y que se encuentre equipado con los medios apropiados para fijar la energía de microondas en función de la temperatura de la muestra. Dichos aplicadores se conocen de por sí, y ya se usan en el campo farmacéutico para varias aplicaciones, por ejemplo, para evaporar disolventes.
- 55 Generalmente, están formados por un generador de microondas, una guía de ondas y una cámara de aplicación; el generador es un tubo electrónico de "magnetron"; la guía de ondas es un corredor, cuyas paredes son metálicas, a través de un mecanismo de reflexión, transmiten las ondas hacia la cámara de aplicación en la cual el material se

- encuentra expuesto a las microondas. De manera conveniente, los aplicadores encajan con los sistemas de control y gestión de la distribución, a la temperatura de la muestra y la presión a la cual se expone la muestra. Ejemplos específicos de los distribuidores usados en la presente invención son el Prolabo "Synthewave 402" (aplicador monomodo para microondas enfocadas, frec. 2,45 Hz, energía máxima 300 W) o el "Microsynth" de Mileston (aplicador de multimodo de microondas no enfocadas, con cámara de pre-mezcla y difusor piramidal, energía máxima de 1000 W). Con respecto a lo que se permite por parte de la formación de especies amorfas superficiales de la técnica conocida, la formación de especies amorfas en volumen que se obtiene por medio de la presente invención permite una gran explotación del volumen total del vehículo disponible para la incorporación del fármaco en la forma amorfa: por tanto, se hace posible la incorporación al vehículo de cantidades considerablemente mayores de fármaco amorfo con respecto a las que resultaban posibles previamente. De manera análoga, con un contenido igual de fármaco amorfo, es posible reducir la cantidad de vehículo, liberando de este modo formulaciones farmacéuticas con menor volumen (por ejemplo, píldoras de tamaño más pequeño), con importantes ventajas tanto para el ahorro de excipiente, la economía del proceso como para el envasado, y para la facilidad de administración y la aceptación por parte del paciente.
- 15 **[0039]** Se puede usar directamente el material compuesto (dispersiones sólidas estabilizadas) obtenido de acuerdo con la presente invención en forma de composiciones farmacéuticas y como tal se pueden administrar a los pacientes, o es posible añadir excipientes y se pueden tratar de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales con el objetivo de obtener formas farmacéuticas adecuadas para las diferentes necesidades de tratamiento. Por ejemplo, el material compuesto se puede integrar con desintegrantes, sustancias de deslizamiento, lubricantes, conservantes, edulcorantes, otros ingredientes activos, etc. Los procedimientos de preparación de las composiciones farmacéuticas se conocen de por sí y comprenden por ejemplo granulado, compresión, revestimiento de película, encapsulado, micro-encapsulado, etc.; las formas farmacéuticas en las que se puede formular el material compuesto incluyen granulados para disolución improvisada, píldoras, mini-píldoras, cápsulas, micro-cápsulas, etc.
- 25 **[0040]** A continuación, se describe la presente invención a través de las siguientes solicitudes de ejemplo con fines ilustrativos.

Sección experimental

Materiales y métodos

1. Ingredientes activos

- 30 **[0041]** Los materiales sujetos al tratamiento con microondas son:
- Ibuprofeno, nimesutida y nifedipina, representativos de fármacos moderadamente solubles, que pertenecen a la clase biofarmacéutica II.
- [0042]** Las características térmicas del ibuprofeno son las siguientes:
- Temperatura de fusión $T_m = 75,6^\circ\text{C}$,
- 35 $\text{Entalpía de fusión } \Delta H_m = 126,6 \text{ J/g}$
- [0043]** Las características térmicas de nimesulida son las siguientes:
- Temperatura de fusión $T_m = 148,9^\circ\text{C}$,
- Entalpía de fusión $\Delta H_m = 111,1 \text{ J/g}$
- [0044]** Las características térmicas de nifedipina son las siguientes:
- 40 $\text{Temperatura de fusión } T_m = 172,7^\circ\text{C}$,
- Entalpía de fusión $\Delta H_m = 101,4 \text{ J/g}$

2. Vehículos orgánicos

[0045]

- Crospovidona, como polímero reticulado anfífilo insoluble.
- 45 - β -ciclodextrina, como vehículo que pertenece a la clase de los agentes hidrosolubles de formación de complejos.

3. Aplicadores de microondas

[0046]

- El aplicador monomodo "Synthewave 402" de Prolabo, que opera a una frecuencia de 2,45 GHz y con una energía máxima suministrable de 300 vatios. Con este tipo de aplicador, se obtiene como resultado un campo enfocado en un volumen espacial restringido que contiene la muestra de tratamiento.
- El aplicador multimodo "Microsynth" de Milestone equipado con una cámara de premezcla con un difusor de microondas piramidal para obtener una uniformidad de campo óptima. El aplicador funciona con dos magnetrones de generación continua (no pulsados) y distribuye una energía máxima de 1.000 vatios.

[0047] Ambos aplicadores están equipados con sistemas de control para el suministro de energía, el desarrollo de presión (hasta 20 bar) y la temperatura de la muestra. El sistema de control y seguimiento para la evaluación de la temperatura de la muestra está formado por dos tipos de sensores: uno de fibra óptica y otro infrarrojo (pirómetro).

4. Caracterización del estado físico del fármaco en los materiales compuestos (grado de dispersión y grado de formación de especies amorfas)

[0048] Se ha evaluado el grado de dispersión del fármaco en el vehículo por medio de SEM-EDS (microscopia de barrido electrónico y espectroscopia de dispersión de energía). Esta técnica permite la representación, cualitativa y cuantitativa, de la distribución espacial de los átomos sencillos sobre la imagen de microscopio de las partículas de vehículo; esto se lleva a cabo por medio de la adquisición del espectro de emisión de rayos-X provocado por la interacción entre los electrones principales y el material. Debido a que resultó deseable obtener información cuantitativa sobre la dispersión del fármaco amorfo en el interior de las partículas de material compuesto, fue necesario preparar una sección de dichas partículas por medio de un microtomo y fijarla en el interior de una matriz de resina epoxi. La figura 5 muestra una imagen SEM de una sección de una partícula de crospovidona.

[0049] Se ha calculado el porcentaje de residuo cristalino usando la siguiente relación:

$$\% \text{ de } C = \frac{(\Delta H_a \times 100)}{\text{pendiente} \times T}$$

en la que % de C es el porcentaje residual de cristalinidad del residuo, ΔH_a es la entalpía de fusión específica aparente, determinada por medio de DSC, T es el porcentaje de contenido del fármaco en el sistema y la constante "pendiente" representa el coeficiente angular de la curva de calibración obtenida por medio de la medida de la entalpía de fusión en las mezclas físicas de fármaco-vehículo pre-constituidas con el contenido de fármaco conocido (como ejemplo véase la figura 1). El porcentaje de fármaco en estado amorfo (% de A) es:

$$\% \text{ de } A = (100 \% - \% \text{ de } C)$$

[0050] En los siguientes experimentos (ejemplos 1-3) se ha sometido una serie de mezclas de fármaco-vehículo al proceso de formación de especies amorfas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1

[0051] Se han preparado mezclas físicas homogéneas de ibuprofeno con β -ciclodextrina hidratada e ibuprofeno con crospovidona con proporciones en peso de 1 a 9; se han insertado aproximadamente 5 g de la mezcla, para cada ensayo, en el interior de un reactor de vidrio de Pirex (un material que no se acopla con las microondas) en el interior del aplicador del horno de monomodo. A cada una de las mezclas, mantenida de forma apropiada en agitación por medio de un dispositivo de agitación mecánica en el vidrio de Pirex (que opera a 3 revoluciones por minuto), se ha añadido una cantidad de agua purificada igual a un ml por gramo de β -ciclodextrina (muestras Beta/Ibu 13, Beta/Ibu 14, Beta/Nim 01, Beta/Nim 03) o 2 ml por gramo de crospovidona (muestras PVP/Ibu 01, PVP/Ibu 02, PVP/Nim 01) o 3 ml por gramo de crospovidona (muestras PVP/Nim 02, PVP/Nim 03, PVP/Nim 04, PVP/Nif 02). Posteriormente se han sometido las muestras húmedas a tratamiento con microondas a temperatura programada y presión atmosférica, presentándose las condiciones de operación en las tablas 1 y 2.

[0052] Para la irradiación, se ha usado un aplicador de monomodo "Synthewave 402" de Prolabo, que opera a una frecuencia de 2,45 GHz y con una energía máxima suministrable de 300 vatios.

[0053] Los resultados obtenidos se ilustran en las dos siguientes tablas:

Tabla 1: Condiciones operativas del proceso y valores de la cristalinidad residual de los materiales compuestos de Ibuprofeno- β -ciclodextrina obtenidos con el aplicador de monomodo

Muestras	Contenido de fármaco (%)	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (*) (%)
Beta/Ibu13	10	De 25 °C a 90 °C en 15' 10' a 90 °C	25	22,7
Beta/Ibu14	10	De 25 °C a 90 °C en 15' & 20' a 90 °C	35	21,6
(*) % de cristalinidad con respecto a la cristalinidad del fármaco original (= 100 %)				

5 Tabla 2: Condiciones operativas del proceso y valores de la cristalinidad residual de los materiales compuestos de Ibuprofeno-crospovidona obtenidos con el aplicador de monomodo

Muestras	Contenido de fármaco (%)	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (*) (%)
PVP/Ibu01	10	De 25 °C a 90 °C en 15' & 10' a 90 °C	25	0,0
PVP/Ibu02	10	De 25 °C a 80 °C en 15' & 15' a 80 °C	30	0,0

[0054] Se ha usado el mismo enfoque con un fármaco que presenta características térmicas diferentes del anterior (Nimesulida , $T_m = 148,9$ °C, $\Delta H_m = 111,1$ J/g). Las Tablas 3 y 4 muestran las variaciones del método y los datos de cristalinidad.

10 Tabla 3: Condiciones operativas del proceso y valores de la cristalinidad residual de los materiales compuestos de Nimesulida- β -ciclodextrina obtenidos con el aplicador de monomodo

Muestras	Contenido de fármaco (%)	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (*) (%)
Beta/Nim01	10	De 25 °C a 160 °C en 20' & 10' a 160 °C	30	32,0
Beta/Nim02	10	De 25 °C a 160 °C en 20' & 20' a 160 °C	40	40,7

Tabla 4: Condiciones operativas del proceso y valores de la cristalinidad residual de los materiales compuestos de Nimesulida-crospovidona obtenidos con el aplicador de monomodo

Muestras	Contenido de fármaco (%)	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (*) (%)
PVP/Nim01	10	De 25 °C a 150 °C en 20' & 10' a 150 °C	30	45,4
PVP/Nim02	10	De 25 °C a 150 °C en 20' & 10' a 150 °C	30	39,4

PVP/Nim03	16,7	De 25 °C a 150 °C en 15' & 15' a 150 °C	30	38,0
PVP/Nim04	16,7	De 25 °C a 150 °C en 15' & 30' a 150 °C	45	36,6

[0055] Se ha usado el mismo proceso con Nifedipina, usando el aplicador multimodo "Microsynth". La Tabla 5 presenta los parámetros de proceso y las características de cristalinidad.

5 Tabla 5: Condiciones operativas del proceso y valores de la cristalinidad residual del material compuesto de Nifedipina-crospovidona obtenidos con el aplicador de multimodo

Muestras	Contenido de fármaco (%)	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (*) (%)
PVP/Nif02	16,7	De 25 °C a 175 °C en 15' & 10' a 175 °C	35	0,0

10 **[0056]** La figura 4 muestra el registro gráfico de la temperatura de la muestra en el presente ensayo. Los porcentajes de cristalinidad residual reducidos o nulos observados en los ejemplos demuestran la consecución de elevados grados de formación de especies amorfas. En particular, en el caso de ibuprofeno y nifedipina, se obtiene los materiales compuestos que se caracterizan por una formación completa de especies amorfas del fármaco (0 % de cristalinidad residual).

Evaluación de la dispersión del fármaco en el interior de la matriz del vehículo

[0057] Se confirmó la dispersión en volumen del principio activo, por medio de observaciones SEM-EDS, como se muestra a continuación.

15 **[0058]** Se evaluó de forma cuantitativa la presencia de azufre en una zona de la sección de la partícula de PVP/Nim 02 m mostrada en la Figura 6. Se buscó azufre, que es parte de la molécula de fármaco (nimesulida) y no del vehículo (crospovidona) en tres puntos localizados a distancia creciente de la superficie de las partículas, marcados con los números 1, 2 3 en la figura 6. Como resulta evidente a partir del espectro de rayos X que se muestra en la caja de la figura 6, se detectó el átomo de azufre en cantidades elevadas en todos los puntos, proporcionando de este modo la presencia del fármaco también en el interior del vehículo polimérico. La parte interna de la sección muestra la homogeneidad típica de una dispersión sólida (fármaco amorfo dispersado dentro de la matriz de polímero amorfo).

25 **[0059]** Esto demuestra que se consigue una dispersión masiva (en volumen) del fármaco sometido a formación de especies amorfas, es decir, no solo sobre las superficies de las partículas de vehículo, sino también en profundidad dentro de las mismas.

[0060] Otra demostración de la dispersión en volumen del fármaco se obtiene por medio del siguiente cálculo:

considerando que la proporción en peso de fármaco/polímero usada en los experimentos anteriores es igual a 1:5, (PVP/Nim 04) el balance de masa del material compuesto es:

$$M_T = M_{DC} + M_{DA} + M_C$$

30 en el que: M_{DC} representa la masa de fármaco cristalino en el material compuesto, M_{DA} la masa del fármaco amorfo, M_C la masa del vehículo y M_T la masa total.

[0061] Para los ejemplos presentados, se tiene que:

$$M_{DC} = 206,4 \text{ mg} \cdot 0,366 = 75,5$$

$$M_{DA} = 206,4 \text{ mg} - 75,5 \text{ mg} = 130,9$$

35 $M_C = 1028,9 \text{ mg}$ y $M_T = 1235,4 \text{ mg}$

[0062] Debido a que PVP-CL usado presenta un área superficial de $4,5 \text{ m}^2/\text{g}$ (valores determinados de forma experimental por medio de un método de isoterma de adsorción B.E.T.) la fracción en peso contenida en el material compuesto presenta un desarrollo de superficie total igual a $4,5 \cdot 0,833 = 3,75 \text{ m}^2/\text{g}$.

[0063] De manera razonable, las moléculas de fármaco que se pueden estabilizar en forma amorfa sobre las superficies de los vehículos constituyen una monocapa molecular que interactúa con las propias superficies.

[0064] La molécula de fármaco puede interactuar con las moléculas de polivinilpirrolidona, que se encuentran presentes sobre las superficies del vehículo, con interacciones que son bien de naturaleza hidrófoba o bien hidrófila, (recordando que la naturaleza anfífila del polímero usado); estimando el desarrollo de superficie molecular de la nimesulida, que se caracteriza por estas dos interacciones, una puede calcular el área ocupada por una sola molécula que interactúa con la superficie.

[0065] Mediando el uso de la estructura molecular de tres dimensiones de nimesulida, minimizada por un lado con algoritmos mecánicos moleculares (campo de fuerza MMFF) y algoritmos semi-empíricos (AM1) con el soporte lógico "Spartan 02", se pueden calcular los dos descriptores moleculares implicados (área superficial molecular con características hidrófobas y área superficial molecular con características hidrófilas). Se han llevado a cabo las mediciones de estos descriptores con el soporte lógico de predicción molecular "QuikProp" y ha aportado los siguientes valores:

Área superficial molecular hidrófoba = 0,9 nm²

Área superficial molecular hidrófila = 1,75 nm²

[0066] Considerando las dos contribuciones, la superficie cubierta por una sola molécula de nimesulida es igual a 2,65 nm².

[0067] La cantidad de moléculas necesarias para constituir una monocapa amorfa sobre la superficie del vehículo viene dada por $3,75 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1} / 2,65 \cdot 10^{-18} \text{ m}^2 = 140,7 \cdot 10^{16} \cdot 10^{16}$ moléculas, es decir, 0,721 mg de nimesulida. Re-escribiendo la ecuación hasta equilibrio con estos valores para MDA, se obtiene un valor de MDC = 205,7 mg igual a 99,6 % de cristalinidad.

[0068] Además, uno puede concluir que el exceso de fármaco amorfo implicado en la preparación de PVPNIM02 se encuentra dispersado hasta una medición grande en el interior (en volumen) de las partículas de vehículo.

Ejemplo 2

[0069] Se han preparado mezclas físicas homogéneas de Nimesulida con Crospovidona y β-ciclodextrina en proporciones en peso de 1 a 2 y de 1 a 5, mezclas físicas de Nifedipina con Crospovidona de 1 a 5 (peso/peso); se han insertado aproximadamente 5 gramos de la mezcla, para cada ensayo, en el interior de un recipiente de PTFE cargado con grafito y posteriormente se han colocado en el interior de la cámara de aplicación de un horno "Microsynth" de multimodo (Milestone). Además, se ha preparado una mezcla de Ibuprofeno y β-ciclodextrina de 1 a 9 y se ha tratado en el mismo horno, ajustando la energía del horno en un valor constante y fijo, durante el tiempo del tratamiento, igual a 600 vatios. No se ha añadido agua y el entorno de reacción se ha mantenido a presión atmosférica (1 atm).

[0070] La tabla 6 muestra las condiciones de proceso y las características físicas de los materiales compuestos obtenidos y presentados.

Tabla 6: condiciones de operación del proceso y valores de cristalinidad residual de materiales compuestos de Nimesulida P-ciclodextrina, Ibuprofeno y β-ciclodextrina, Nimesulida y Crospovidona y Nifedipina y Crospovidona obtenidos con el aplicador de multimodo.

Muestras	(peso/peso) ^a	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (%)
PVP/Nim05	de 1 a 2	De 25 °C a 150 °C en 10' & 10' a 150 °C	30	27,3
PVP/Nif04	de 1 a 5	De 25 °C a 175 °C en 15' & 10' a 17,5 °C	25	1,0
Betalbu15	de 1 a 9	600 W hasta 80 °C & 5' a 80 °C	5	23,8
Betalbu16	de 1 a 9	600 W hasta 80 °C & 3' a 80 °C	3	38,4
(a) = proporción en peso entre fármaco y vehículo				

[0071] Los valores de cristalinidad residual indican también en este caso un elevado grado de formación de especies amorfas del fármaco. Se ha confirmado la distribución del fármaco con los métodos descritos anteriormente.

Ejemplo 3

- 5 **[0072]** Se ha preparado una mezcla de Nimesulida/Crospovidona en una proporción en peso de 1 a 5; se han insertado aproximadamente 6 gramos en el interior del reactor del aplicador de multimodo. Se han añadido aproximadamente 10 ml de agua purificada a la mezcla. Se ha sometido la mezcla, humedecida de este modo, a tratamiento con microondas con un programa de temperatura y a valores crecientes de presión de acuerdo con el diagrama de fases de agua (a volumen constante): desde 1 bar (a $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) hasta 5 bares (a una $T = 155\text{ }^{\circ}\text{C}$). La
- 10 Tabla 7 recoge las condiciones de proceso y la cristalinidad residual obtenidas.

Muestras	Contenido de fármaco	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (%)
PVP/Nim07 16,7	16,7	De $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $155\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $10'$ & $10'$ a $155\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $P = 5\text{ bar}$	25	45,0 -

Ejemplo 4 (referencia)

- 15 **[0073]** Para verificar el carácter crítico del tratamiento usado en la presente invención, se ha preparado una mezcla de Nimesulida-Crospovidona con una proporción en peso de 1 a 5; se han introducido aproximadamente 2 gramos de mezcla en un reactor general (en vidrio de Pyrex) en el interior de un aplicador de monomodo. De manera diferente del que se necesita en la presente invención, el reactor usado no está basado en materiales dieléctricos que se acoplan con las microondas. De manera sucesiva, se han sometido a tratamiento las mezclas obtenidas, con microondas con un programa de temperatura y presión reducida ($0,1 \cdot 10^5\text{ Pa}$) bajo las condiciones de operación
- 20 que se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8: condiciones de operación y valores de cristalinidad residual de los materiales compuestos de Nimesulida-Crospovidona

Muestras	Contenido de fármaco	Programa de temperatura	Tiempo total (minutos)	Cristalinidad residual (%)
PVP/Nim06	16,7	De $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $10'$ & 15 a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$	25	96,0
PVP/Nif01	16,7	De $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $10'$ & $15'$ a $170\text{ }^{\circ}\text{C}$	25	97,5

- 25 **[0074]** Como resulta evidente a partir de los datos de porcentaje de cristalinidad residual (96-97 %), el tratamiento no ha sido capaz de obtener ninguna formación de especies amorfas; el fármaco mantiene su cristalinidad considerablemente inalterada. Los datos demuestran que, cuando se opera en condiciones secas, en ausencia de reactores que se acoplan con las microondas, no es posible obtener dispersión alguna del fármaco sometido a formación de especies amorfas. En las figuras 2 y 3 se muestran los perfiles de temperatura de las dos muestras de referencia durante el ciclo de tratamiento: como resulta claro a partir de las figuras, ambas mezclas tratadas no
- 30 presentan aumentos importantes de temperatura como para inducir transiciones sólido-líquido en los fármacos cristalinos, a pesar de usar la energía máxima del aplicador usado; lo que además confirma la ausencia de formación de especies amorfas del fármaco bajo estas condiciones experimentales.

Ejemplo 5 (referencia)

- 35 **[0075]** En este ejemplo se trató en seco la mezcla de fármaco-vehículo con microondas; de manera diferente a la de la invención, se usó polivinilpirrolidona como vehículo, que no es ni un polímero reticulado ni un agente de formación de complejos; se mantuvo constante la energía aplicada durante todo el tratamiento, siguiendo las indicaciones de la técnica anterior, por ejemplo el ejemplo 1 del documento EP 1308156.

[0076] De este modo, se colocaron 1 g de Nifedipina y 5 g de polivinilpirrolidona K30 en el interior de un reactor de teflón y se trataron con microondas durante 4 minutos a una energía de 630 W. La cristalinidad residual del material tratado de este modo, determinado por medio de DSC, fue de 93,2 %. Por consiguiente, se convirtió menos que 7 % del fármaco en forma amorfa.

5 Ejemplo 6 (referencia)

[0077] En este ejemplo se trató la muestra en húmedo con microondas, usando nifedipina como fármaco y polivinilpirrolidona como vehículo; de manera diferente a la de la invención, se mantuvo constante la energía aplicada durante todo el tratamiento siguiendo las indicaciones de la técnica anterior, por ejemplo el ejemplo 4 del documento US 6462093. De este modo, se añadieron 1,25 g de agua a una mezcla preparada con 1 g de Nifedipina y 5 g de crospovidona en un reactor de teflón y se trataron con microondas (2,45 GHz) con una energía de 700 W durante 20 minutos. Transcurridos 5 minutos se suspendió el tratamiento porque la mezcla se descompuso por completo dejando únicamente un residuo carbonizado. Se repitieron los mismos ensayos usando únicamente crospovidona sin adición de agua. Transcurridos aproximadamente 10 minutos del tratamiento a 700 W se carbonizó por completo el material como en el ensayo anterior. Presumiblemente este fenómeno es debido a la "inestabilidad térmica" provocada por un aumento repentino de la parte imaginaria de la permisividad del complejo (factor de pérdida) con la temperatura. Dicho incremento da lugar a un acoplamiento dieléctrico creciente y de este modo a otro aumento de la temperatura de la muestra (para una revisión de estos fenómenos cf. Committee on microwave processing of materials: an emerging industrial technology. Microwave processing of materials, página 36, Publicación NMAB-473. Washington: National academy Press, 1994).

20

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un material compuesto que contiene un fármaco dispersado en un vehículo orgánico, en el que el fármaco se encuentra dispersado de forma masiva (en volumen) dentro de las partículas de dicho vehículo orgánico y se encuentra presente en forma amorfa en una cantidad mayor o igual que 50 % en peso con respecto al total del fármaco presente, que comprende las siguientes etapas:
 - a) formar una mezcla de un fármaco con un vehículo orgánico que se escoge entre el grupo que consiste en agentes solubles en agua de formación de complejos escogidos entre ciclodextrinas y maltodextrinas, polímeros reticulados insolubles en agua y sus mezclas;
 - b) irradiar la mezcla obtenida en a) con microondas,
- 10 en el que se modula la energía de microondas de manera que la temperatura de la mezcla aumente hasta alcanzar un valor mayor que la temperatura de fusión del fármaco y posteriormente se mantiene constante en dicho valor durante al menos 5 minutos y
en el que la irradiación se lleva a cabo bien sobre la mezcla de fármaco-vehículo, que se ha humedecido previamente o sobre la mezcla de fármaco-vehículo colocada en un recipiente formado por un material dieléctrico que presenta una capacidad de acoplamiento con microondas.
- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la irradiación se lleva a cabo sobre la mezcla de fármaco-vehículo que se ha humedecido previamente, formándose la mezcla mediante adición de un disolvente en la etapa a).
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es agua.
- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha mezcla húmeda se forma mediante adición de agua al material compuesto de vehículo-fármaco en una cantidad comprendida entre 0,1 ml/g y 5 ml/g con respecto a la mezcla seca del material compuesto.
5. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 4, en el que la presión a la que se lleva a cabo la irradiación está comprendida entre 1 y 20 bar.
- 25 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho material dieléctrico es politetrafluoroetileno modificado con grafito.
7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en el que la irradiación con microondas se lleva a cabo en un intervalo de energía comprendido entre 100 W y 5000 W, durante un tiempo total de hasta 120 minutos.
- 30 8. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho polímero reticulado se escoge entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón reticulado, dextrano reticulado, poliestireno reticulado y β -ciclodextrina reticulada.
9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho fármaco es un fármaco moderadamente soluble en agua.
- 35 10. Un material compuesto que se puede obtener por medio del proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y que contiene un fármaco dispersado en un vehículo que consiste en un agente soluble en agua de formación de complejos que se escoge entre ciclodextrinas y maltodextrinas, en el que el fármaco se encuentra dispersado de forma masiva (en volumen) en el interior de las partículas de dicho agente de formación de complejos y se encuentra presente en forma amorfa en una cantidad mayor o igual que 50 % en peso, con respecto al total de fármaco presente en el material compuesto.
- 40 11. El material compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dichas ciclodextrinas se escogen entre alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y sus derivados.
12. El material compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que el fármaco y el vehículo se encuentran presentes en proporciones en peso comprendidas entre 1:0,5 y 1:20.
- 45 13. El material compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el fármaco y el vehículo se encuentran presentes en proporciones en peso comprendidas entre 1:1 y 1:10.
14. El material compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13, en el que dicho vehículo presenta un área superficial comprendida entre 0,05 m²/g y 20 m²/g.
15. El material compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14, en el que dicho fármaco es un fármaco moderadamente soluble en agua.

16. El material compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho fármaco se escoge entre nimesulida, ibuprofeno, nifedipina, grisofulvina, piroxicam, progesterona y lorazepam.

17. El material compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 10 a 16, para su uso en terapia.

18. Una composición farmacéutica que contiene el material compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 10 a 17, asociado de manera opcional con excipientes aceptables farmacéuticamente.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, formulada en forma de granulado, píldora, mini-píldora, cápsula y micro-cápsula.

FIGURA 1

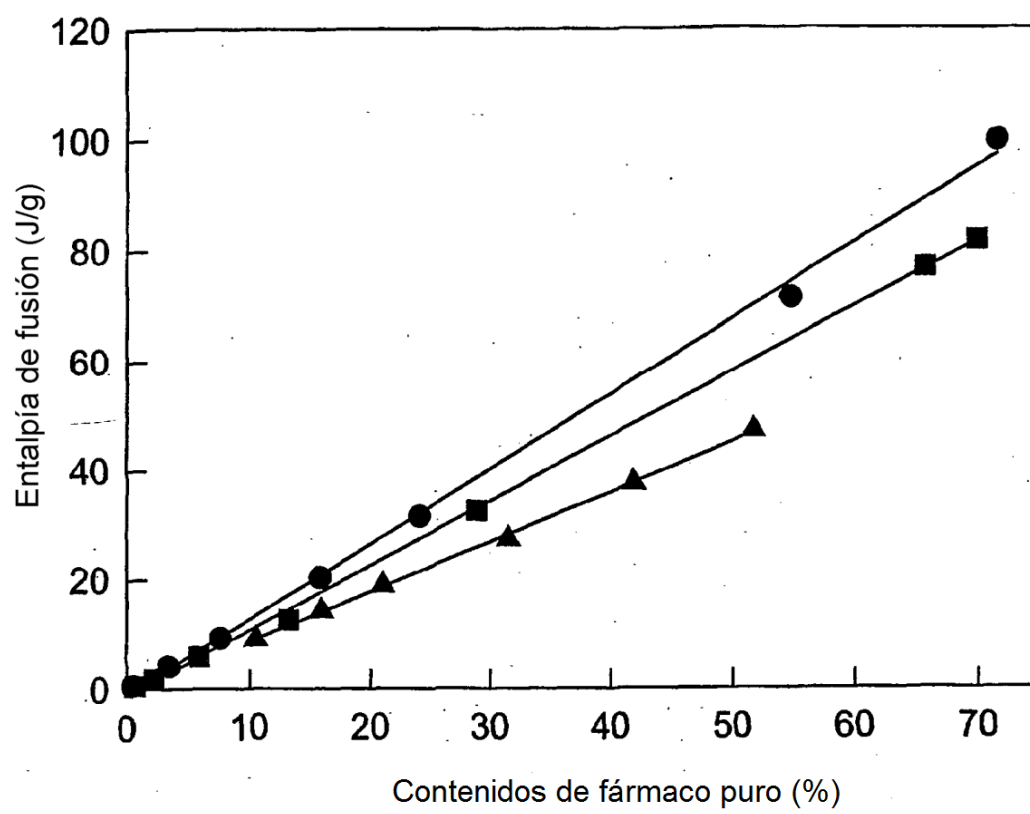


FIGURA 2

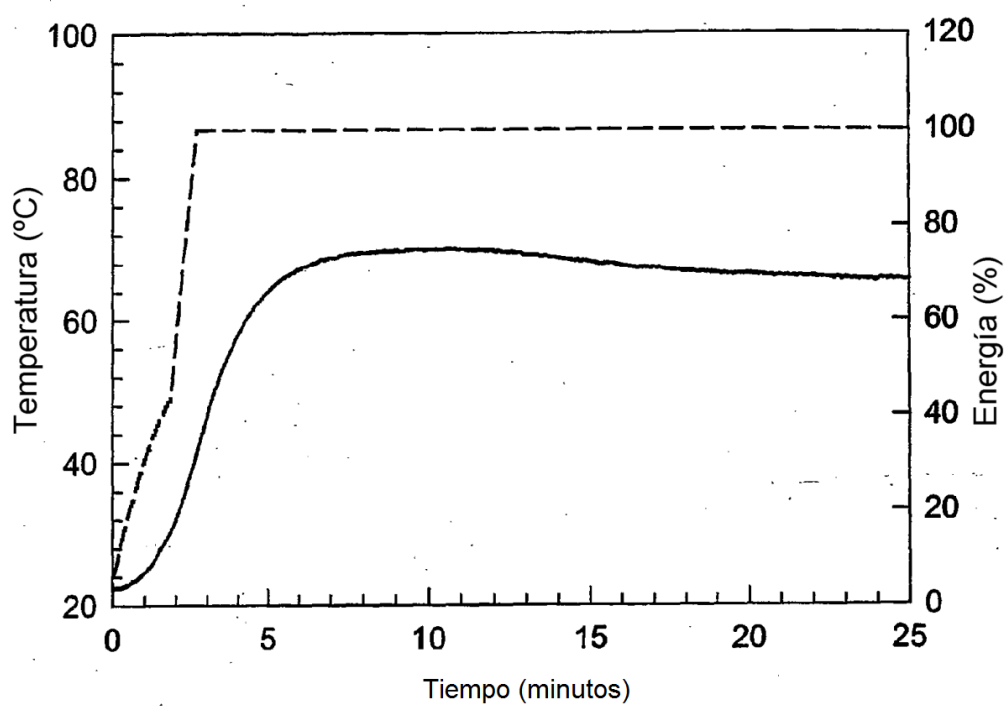


FIGURA 3

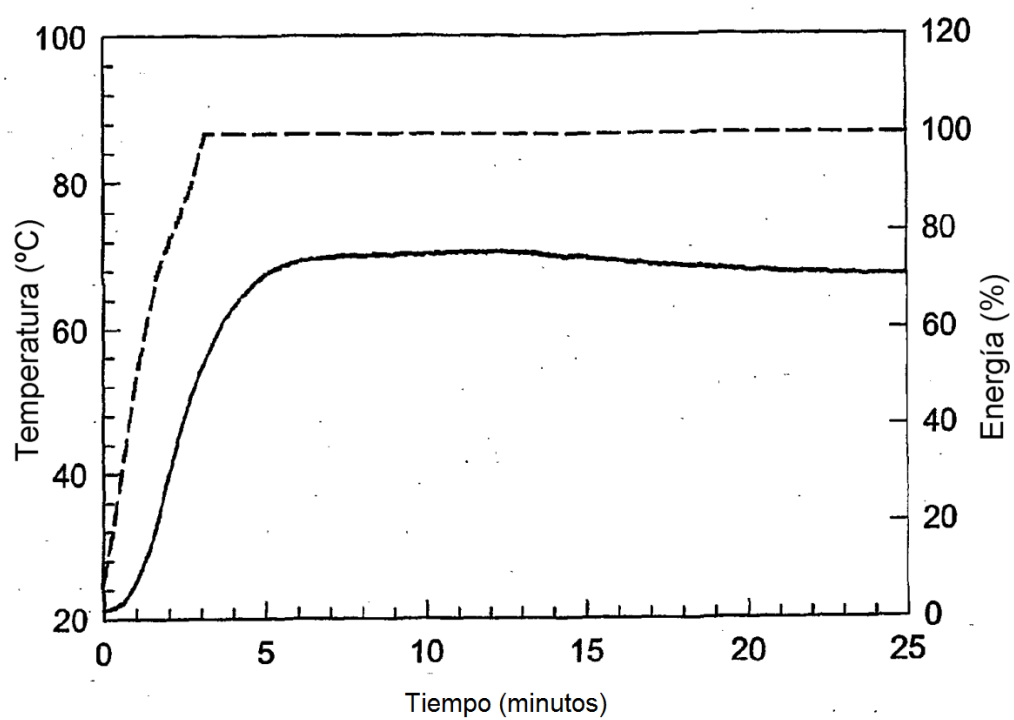


FIGURA 4

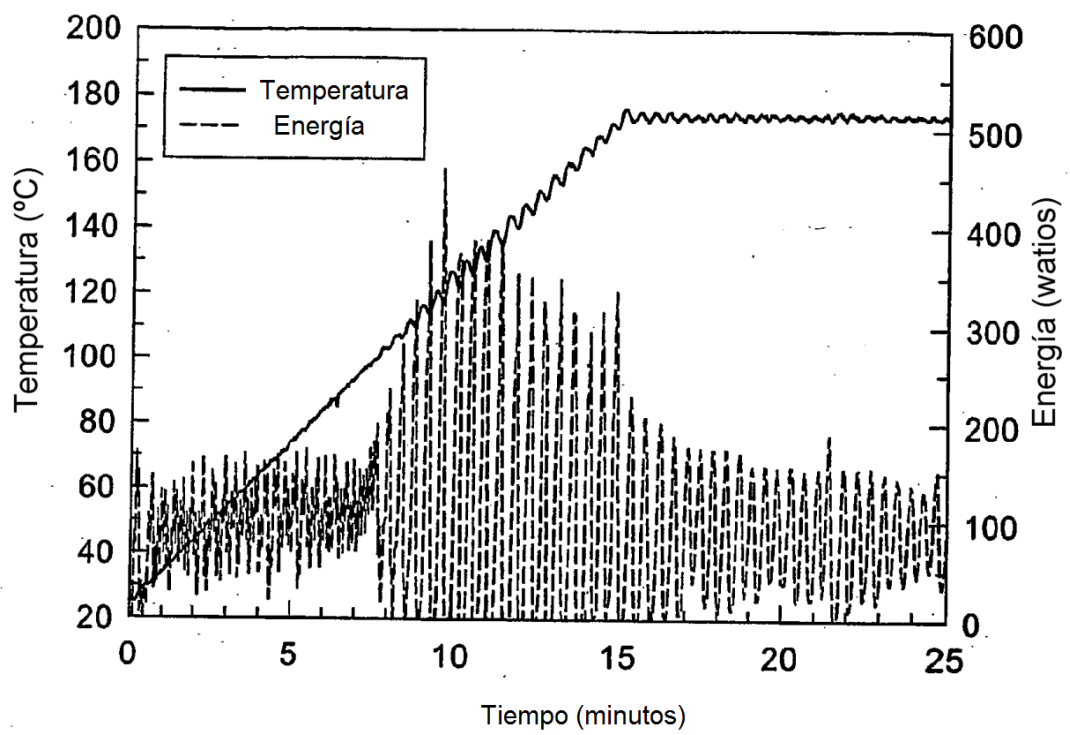


FIGURA 5

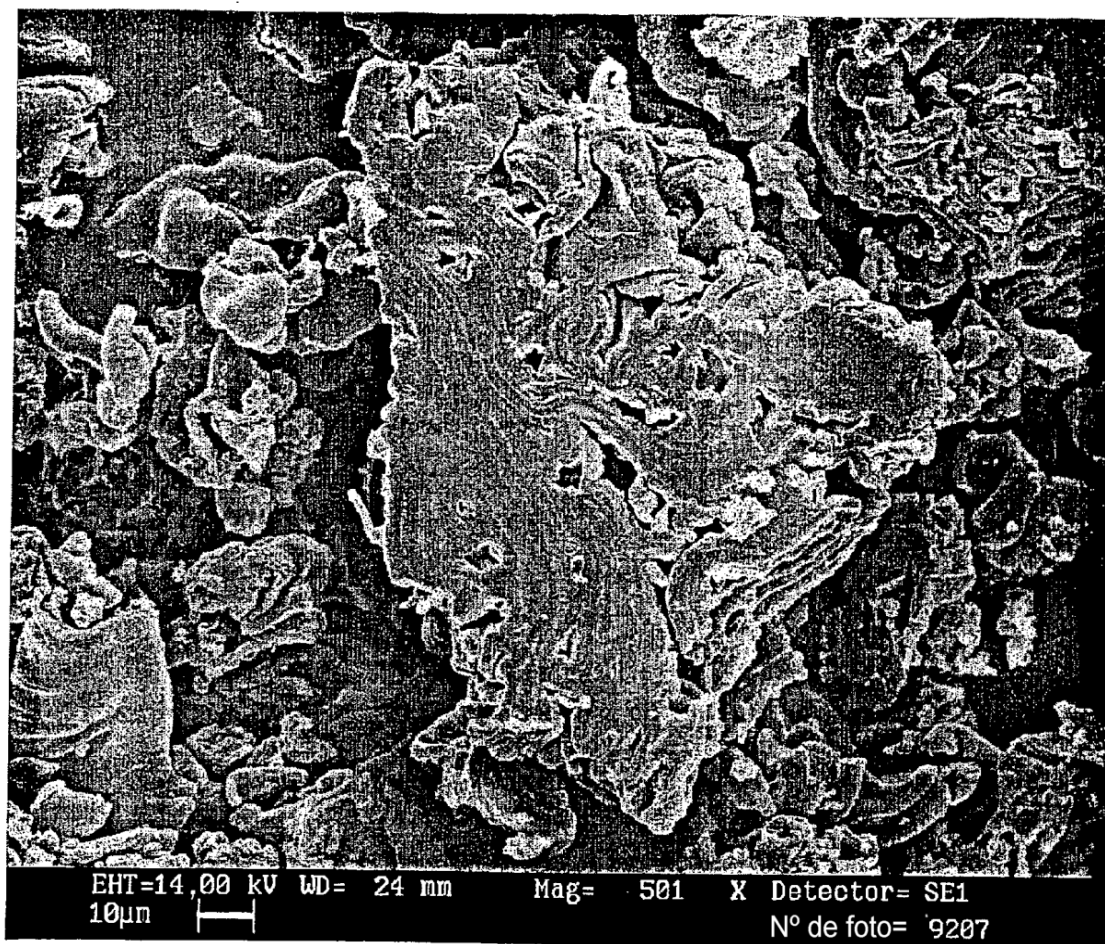


FIGURA 6

