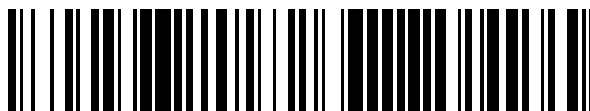


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 767**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2009 PCT/JP2009/054517**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09113522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2009 E 09718988 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2251038**

54 Título: **Dispersión sólida, composiciones farmacéuticas que contienen la misma, y procedimientos de producción de ambas**

30 Prioridad:

11.03.2008 JP 2008061126

12.02.2009 JP 2009030376

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

04.10.2017

73 Titular/es:

**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, Shibaura 2-chome Minato-ku
Tokyo 108-8532, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, KAZUSHI;
OKUBO, NORIMICHI;
SAKATA, JUNICHI y
KANAZAWA, HASHIME**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 635 767 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

Dispersión sólida, composiciones farmacéuticas que contienen la misma, y procedimientos de producción de ambas

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una dispersión sólida que contiene un portador poroso en polvo y que tiene una solubilidad (o velocidad de disolución) mejorada de un ingrediente activo (por ejemplo, un ingrediente activo de la serie de fibratos) escasamente soluble en agua, una composición farmacéutica que contiene la dispersión sólida, un procedimiento para producir la dispersión sólida, y un procedimiento para producir la composición farmacéutica.

Técnica antecedente

- 10 Un ingrediente activo escasamente (o un ligeramente) soluble en agua (por ejemplo, un ingrediente activo de la serie de fibratos) deteriora notablemente la biodisponibilidad debido a una baja solubilidad (o velocidad de disolución) o dispersabilidad de la misma. Con el fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo, se han examinado diversas formulaciones, por ejemplo, pulverización del ingrediente activo, una dispersión sólida que contiene un portador que solubiliza un ingrediente activo y el ingrediente activo disperso en el portador, y una dispersión sólida que contiene el ingrediente activo soportado sobre o en un portador poroso en polvo por impregnación.

- 15 Por ejemplo, el documento EPA330532 (Documento de Patente 1) divulga que la biodisponibilidad del fenofibrato se mejora pulverizando conjuntamente un tensioactivo (particularmente lauril sulfato de sodio) y fenofibrato. El documento WO98/31361 (Documento de Patente 2) divulga la adición de un polímero hidrófilo que contiene fenofibrato finamente pulverizado y un tensioactivo, cada uno de ellos suspendido en el mismo, a un portador inactivo para mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato. Sin embargo, estas preparaciones todavía tienen
20 insuficiente solubilidad (o velocidad de disolución) del fármaco o dispersabilidad y biodisponibilidad insatisfactoria. Además, la manejabilidad en el procedimiento de producción se deteriora haciendo que el tamaño de partícula del ingrediente activo sea fino.

- La Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública No. 2003-500439 (JP-2003-500439A, Documento de Patente 3) divulga una composición que es una mezcla eutéctica de un agente regulador de lípidos tal como un
25 fibrato y una estatina y un excipiente tal como un polietilenglicol. La Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública No.2007-161588 (JP-2007-161588A, Documento de Patente 4) divulga una dispersión sólida preparada mezclando en estado fundido fenofibrato y un polietilenglicol y solidificando la mezcla, y la proporción del fenofibrato respecto a la dispersión sólida no es inferior al 50 % en masa. Sin embargo, en estas dispersiones sólidas, la especie de un componente portador utilizable y fusible está estrictamente limitada dependiendo de la
30 especie del ingrediente farmacológicamente activo. Además, puesto que el ingrediente farmacológicamente activo y el componente portador se mezclan en estado fundido, estas técnicas sólo se pueden aplicar a las térmicamente estables.

- En relación con una dispersión sólida que utiliza un portador poroso, por ejemplo, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Japan), 35(9): 3800-3806 (1987) (Documento de No Patente 1) divulga que la solubilidad de un fármaco
35 escasamente soluble se mejora utilizando sílice coloidal, que es uno de polvos porosos, como un portador y mediante el secado por pulverización el fármaco en un sistema de agua. Proceedings of the Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, 121:103 (1999) (Documento de No Patente 2) divulga que se adiciona un portador de sílice coloidal a indometacina o tolbutamida para cambiar la cristalinidad del ingrediente principal, mejorando así la solubilidad. En la Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública No. 2004-10575 (JP-2004-10575A, Documento de Patente 5), se mejora la solubilidad del itraconazol mezclando una sustancia porosa inorgánica (tal
40 como silicato de calcio o ácido silícico ligeramente anhidro) con itraconazol. En la Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública No.2004-238348 (JP-2004-238348A, Documento de Patente 6), la biodisponibilidad de itraconazol se mejora adsorbiendo una solución de itraconazol en o sobre un material de núcleo que comprende ácido silícico o una sal del mismo y/o revestir un material de núcleo que comprende ácido silícico o una sal del
45 mismo con una solución de itraconazol. La Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública No. 2006-506388 (JP-2006-506388A, Documento de Patente 7) divulga una composición farmacéutica y una composición cosmética que contiene un dióxido de silicio hidrófobo y altamente dispersable que tiene una densidad de compactación de 70 a 400 g/L. Este documento también se refiere a un área superficial específica BET de dióxido de silicio de 50 a 400 m²/g. La Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública No. 2006-248922 (JP-
50 2006-248922A, Documento de Patente 8) divulga un comprimido obtenido comprimiendo una mezcla de una partícula compuesta y otros componentes, obteniéndose la partícula compuesta mediante el secado por pulverización de sílice y un fármaco tal como indometacina o acetaminofén.

- Sin embargo, debido a la voluminosidad de un portador poroso tal como anhídrido silícico, un tamaño de una
55 preparación sólida es todavía grande incluso si la dispersión sólida se comprime. En particular, dado que el moldeo por compresión provoca una unión fuerte del portador poroso tal como anhídrido silícico, la dispersabilidad o capacidad de desintegración de la preparación sólida se deteriora, y, por lo tanto, la solubilidad (o velocidad de disolución) del ingrediente activo se reduce bastante.

G.P. Sangnaw et al., International Journal of Pharmaceutics 360:213-218 (2008) (Documento de No Patente 3) divulga una técnica similar a la del Documento de Patente 9, excepto por el uso de sílice ahumada CAB-O-SILM-5P (Cabot Inc.). Es decir, la velocidad de disolución del fenofibrato se refuerza por adsorción sobre sílice (CAB-O-SILM-5P) usando dióxido de carbono supercrítico. El documento WO2008-104852 (Documento de Patente 11) divulga una composición farmacéutica que comprende un adsorbato de fenofibrato y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (incluyendo adsorbente tal como dióxido de silicio, silicato de calcio) pero falla en enseñar los detalles del adsorbente. Según los ejemplos del Documento de Patente 11, se utilizó silicato de calcio como adsorbente (Ejemplos 1-2). El documento WO2005-087199 (Documento de Patente 12) divulga una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea; y sílice amorfa que tiene un área superficial específica de al menos 250 m²/g; en el que la molécula esteroide está dispersa molecularmente en un solvente (reivindicación 1). El Documento de Patente 12 menciona específicamente Aeroperl[®]. H. Takechi et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Japan) (9): 3800-3806 (1987) (Documento de No Patente 4) informa sobre dispersión sólida esférica que contiene tolbutamida amorfa embebida en polímeros de revestimiento entérico (Eudragit[®] L100-55) o sílice coloidal (Aerosil[®] 200) preparado mediante una técnica de secado por pulverización.

El documento WO 2004/096280 (Documento de Patente 9) divulga una composición que contiene fármacos obtenibles tratando una composición que contiene un fármaco muy poco soluble en agua y una sustancia porosa con un líquido supercrítico o líquido subcrítico de dióxido de carbono. Este documento ejemplifica "SYLYSIA" (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.) y una sílice porosa esférica fina "SUNSPHERE H-51" (fabricada por Asahi Glass Co., Ltd.) como ácido silícico o una sal del mismo. El documento menciona que se mejora la velocidad de disolución del fármaco de la composición. Sin embargo, con el fin de mejorar la velocidad de disolución del fármaco, es esencial cargar el fármaco y la sustancia porosa en un recipiente hermético a la presión, llenar el recipiente con dióxido de carbono y presurizar en caliente el recipiente para tratar el fármaco y la sustancia porosa con un líquido supercrítico o líquido subcrítico de dióxido de carbono. Por lo tanto, el procedimiento es industrialmente desventajoso debido a las complicadas etapas de producción. Además, cuando la composición se comprime para el moldeo, la dispersabilidad o capacidad de desintegración de la preparación resultante se deteriora y la velocidad de disolución del fármaco se reduce en algunos casos.

El documento WO 2005/034920 (Documento de Patente 10) divulga una forma de dosificación oral sólida que comprende un fibrato disuelto en un vehículo hidrófobo, hidrófilo o miscible en agua (un vehículo tal como un polietilenglicol) y una forma de dosificación sólida que comprende además un excipiente y se refiere a Aeroperl (marca registrada) 300 (Degussa) como portador o excipiente (material de sorción de aceite). Este documento divulga un procedimiento de fabricación de la forma de dosificación oral sólida que comprende las etapas de: llevar el vehículo en forma líquida, mantener el vehículo líquido a una temperatura por debajo del punto de fusión del fibrato, disolver la cantidad deseada de fibrato en el vehículo, pulverizar la solución resultante sobre un portador sólido que tiene una temperatura por debajo del punto de fusión del vehículo, trabajando mecánicamente la composición resultante para obtener partículas y sometiendo el material particulado a procedimientos convencionales para preparar formas de dosificación sólidas. Sin embargo, este procedimiento requiere preparar una dispersión sólida calentando y disolviendo el fibrato en el vehículo y pulverizando la dispersión sólida fundida sobre el soporte. En la etapa de pulverización, se necesita un aparato de pulverización especial y la operación es complicada. Además, se requiere una cantidad relativamente grande del vehículo, en comparación con el fibrato, para preparar la dispersión sólida. Además, puesto que la dispersión sólida fundida se pulveriza para depositarla sobre un vehículo sólido que tiene una temperatura por debajo del punto de fusión del vehículo, el ingrediente activo se localiza en la superficie del soporte y la solubilidad (o velocidad de disolución) del fibrato de la forma de dosificación sólida depende de la dispersión sólida fundida que contiene el fibrato y el vehículo, por lo que la solubilidad (o velocidad de disolución) del fibrato no se puede mejorar mucho. Por lo tanto, es difícil hacer una preparación compacta o pequeña, así como mejorar la biodisponibilidad del fibrato drásticamente incluso en un bajo contenido en fibrato de la preparación.

[Documento de Patente 1] EP-A-330532 (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 2] WO98/31361 (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 3] JP-2003-500439A (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 4] JP-2007-161588A (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 5] JP-2004-10575A (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 6] JP-2004-238348A (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 7] JP-2006-506388A (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 8] JP-2006-248922A (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 9] WO 2004/096280 (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 10] WO 2005/034920 (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 11] WO 2008/104852 (Reivindicaciones)

[Documento de Patente 12] WO 2005/087199 (Reivindicaciones)

[Documento de No Patente 1] Chemical & Pharmaceutical Bulletin Japan 35(9):3800-3806 (1987)

5 [Documento de No Patente 2] Proceedings of the Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan 121:103 (1999)

[Documento de No Patentes 3] G.P. Sangnawar et al., International Journal of Pharmaceutics 360:213-218 (2008)

[Documento de No Patente 4] H. Takechi et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Japan) (9):3800-3806 (1987)

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

10 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una dispersión sólida que tenga una solubilidad (o velocidad de disolución) notablemente mejorada o dispersabilidad y biodisponibilidad de un ingrediente activo escasamente soluble en agua (por ejemplo, un compuesto de fibrato) a pesar del hecho de que el contenido de
15 ingrediente activo es bajo en comparación con una preparación convencional, un procedimiento para producir la dispersión sólida y una composición farmacéutica (o una preparación farmacéutica) que comprende la dispersión sólida.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una dispersión sólida que realiza una preparación compacta o de pequeño tamaño, un procedimiento para producir la dispersión sólida, y una composición farmacéutica (o una preparación farmacéutica) que comprende la dispersión sólida.

20 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una dispersión sólida que mejora o mejora una solubilidad de un ingrediente activo incluso sometiendo la dispersión sólida a moldeo por compresión, un procedimiento para producir la dispersión sólida y una composición farmacéutica (o una preparación farmacéutica) que comprende la dispersión sólida.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar procedimientos para producir una dispersión sólida y una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de una manera sencilla y fácil.

Medios para solucionar los problemas

Los inventores de la presente invención hicieron estudios intensivos para conseguir los objetos anteriores y finalmente encontraron que el uso de un portador específico poroso que contiene silicio como un portador poroso en una dispersión sólida que contiene un ingrediente activo escasamente soluble en agua (por ejemplo, un compuesto de fibrato) mejora notablemente la solubilidad (o velocidad de disolución) y la biodisponibilidad del ingrediente activo
30 sin un tratamiento con un fluido supercrítico o similares, incluso sometiendo la dispersión sólida a moldeo por compresión. La presente invención se llevó a cabo basándose en los hallazgos anteriores y en otras investigaciones.

Es decir, la presente invención proporciona una dispersión sólida que comprende

un ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25 °C y

un portador poroso en polvo impregnado con y que soporta el ingrediente activo,

35 (i) en el que el portador poroso comprende al menos un primer portador poroso que contiene silicio que comprende una sílice porosa esférica,

en el que la sílice porosa esférica

tiene una pérdida de calentamiento de no más de 2,5 % en peso a una temperatura de 950°C, durante 2 horas,

un tamaño medio de poro de 15 a 20 nm,

40 una absorción de aceite de 230 a 320 ml/100 g,

un tamaño medio de partícula de 3 a 15 µm, y

un área superficial específica BET de 400 a 600 m²/g. Es decir, el portador poroso que contiene silicio tiene una concentración reducida de grupo silanol debido a un tratamiento superficial con un agente de acoplamiento orgánico o inorgánico o un tratamiento térmico tal como horneado. Notablemente, la pérdida de calentamiento/pérdida de peso (pérdida de ignición) del portador poroso que contiene silicio no es superior al 2,5 % en peso cuando el
45 portador se seca para eliminar la humedad y luego se calienta a una temperatura de 950 °C, durante 2 horas en cumplimiento con Japanese Pharmacopoeia 2.43 "Loss on Ignition Test" u otros procedimientos de prueba. El

portador poroso en polvo no se limita particularmente a uno específico, siempre y cuando el portador al menos comprenda un portador poroso que contiene silicio que tenga las características mencionadas anteriormente. Además, la dispersión sólida se prepara sin tratamiento con un fluido supercrítico o un fluido subcrítico. Además, la dispersión sólida de la presente invención se puede obtener sin pulverizar el portador poroso con una dispersión sólida fundida que contiene el ingrediente activo en forma de molécula o partícula fina disuelta o dispersa en un componente de matriz. El ingrediente activo puede estar soportado sobre o estar (soportado por) el portador poroso por impregnación y usualmente se soporta sobre o estar (soportado por) el portador poroso uniformemente. El portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso por calentamiento puede comprender un portador poroso que contiene silicio esférico. El portador poroso que contiene silicio puede ser una sílice cocida (una sílice ahumada). El portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento satisface al menos una de las siguientes relaciones de intensidad en un espectro de absorción de infrarrojos:

(1-2) relación de intensidad (I_2/I_0): 8 a 18

(1-3) relación de intensidad (I_3/I_0): 10 a 40

(1-4) relación de intensidad (I_4/I_0): 15 a 70

(1-5) relación de intensidad (I_5/I_0): 20 a 95

(1-6) relación de intensidad (I_6/I_0): 15 a 75

(1-7) relación de intensidad (I_7/I_0): 10 a 45

(1-8) relación de intensidad (I_8/I_0): 8 a 25

(2-2) relación de intensidad (I_4/I_1): 6 a 10,5

(2-3) relación de intensidad (I_5/I_1): 7 a 15

(2-4) relación de intensidad (I_6/I_1): 6,5 a 12

(2-5) relación de intensidad (I_7/I_1): 3,5 a 6,7

(3-1) relación de intensidad (I_4/I_2): 3 a 3,9

(3-2) relación de intensidad (I_5/I_2): 3,5 a 5,6

(3-3) relación de intensidad (I_6/I_2): 3 a 4,5

donde I_0 es una intensidad de absorción a un número de onda de 3800 cm^{-1} , I_1 es la de 3650 cm^{-1} , I_2 es la de 3600 cm^{-1} , I_3 es la de 3550 cm^{-1} , I_4 es la de 3500 cm^{-1} , I_5 es la de 3450 cm^{-1} , I_6 es la de 3400 cm^{-1} , I_7 es la de 3350 cm^{-1} , I_8 es la de 3300 cm^{-1} , I_9 es la de 3200 cm^{-1} , y I_{10} es la de 3100 cm^{-1} .

El portador poroso que contiene silicio tiene un tamaño medio de poro de 15 a 20 nm y una absorción de aceite de 230 a 320 ml/100 g de acuerdo con JIS (Japanese Industrial Standard) K5101. Además, el portador poroso que contiene silicio puede tener un tamaño medio de partícula de 3 a 15 μm según un procedimiento de difracción láser y un área superficial específica de 400 a 600 m^2/g de acuerdo con un procedimiento BET y un volumen de poro de 0,5 a 5 ml/g. El portador poroso que contiene silicio puede comprender una sílice esférica que tiene una pérdida de calentamiento de no más del 2,5 % en peso a (o después de un calentamiento de) una temperatura de 950°C , durante 2 horas, una absorción de aceite de 230 a 350 ml/100 g, y un área superficial específica BET de 400 a 600 m^2/g . El portador poroso que contiene silicio puede comprender una partícula monodispersa y tiene un número de poros que tienen un tamaño de nanómetro (o unidad) dentro de la partícula y en el portador de un espacio vacío ocupa entre el 50 y el 85 % del volumen de la partícula. El portador poroso que contiene silicio puede tener un volumen de sedimentación (una gravedad específica aparente) de 10 a 50 ml/5 g en un procedimiento estático o estacionario. El portador poroso que contiene silicio puede ser una sílice esférica (por ejemplo, un dióxido de silicio esférico). Además, el portador poroso puede comprender el portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento solas o comprende un primer portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento y un segundo portador poroso. La proporción del primer portador poroso que contiene silicio con respecto al segundo portador poroso [el primero/el último] puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50/50 a 100/0 (proporción de peso).

El ingrediente activo puede ser un ingrediente fisiológicamente activo o un ingrediente farmacológicamente activo. El ingrediente farmacológicamente activo puede incluir un agente hipolipidémico, un agente para tratar la hipertensión, un agente antiobesidad, un agente diurético, un agente antitrombótico, un agente diabético y un agente para tratar la complicación diabética. El ingrediente farmacológicamente activo puede ser un compuesto de fibrato, por ejemplo, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, fenofibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, etofibrato, gemfibrozilo, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, symfibrato, simfibrato,

teofibrato, un ácido libre del mismo, un metabolito activo del mismo, y una sal de estos componentes (el compuesto de fibrato, el ácido libre y el metabolito activo).

La cantidad soportada del ingrediente activo puede ser de aproximadamente 0,01 a 5 partes en peso respecto a 1 parte en peso del portador poroso en polvo.

- 5 En la dispersión sólida de la presente invención, el ingrediente activo cristalino se puede soportar al portador poroso en forma de un cristal, semicristal, o amorfo. El ingrediente activo cristalino está prácticamente soportado sobre o en el portador poroso en forma de un amorfo.

Adicionalmente, además del ingrediente activo, un componente aditivo soluble en agua, además puede estar soportado adicionalmente sobre o estar (soportado por) el portador poroso. Además del ingrediente activo, también
10 pueden estar soportados sobre o en el portador poroso al menos un componente aditivo seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua, un sacárido, un tensioactivo y un lípido. El componente aditivo puede comprender al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un homo o copolímero de vinilpirrolidona, un alcohol polivinílico, un homo o copolímero de ácido acrílico, un polietilenglicol, un éter de celulosa, un sacárido, un alcohol de azúcar, un tensioactivo aniónico, y un tensioactivo no iónico. Además, la proporción de cada
15 componente aditivo respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo escasamente soluble en agua puede ser de aproximadamente 1 a 30 partes en peso. La cantidad total del componente aditivo puede ser de aproximadamente 1 a 50 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 50 partes en peso y en particular de aproximadamente 5 a 30 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo escasamente soluble en agua. El ingrediente activo escasamente soluble en agua y el componente aditivo (componente aditivo soluble en agua)
20 suelen estar uniformemente soportados a través del portador poroso por impregnación.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se produce una dispersión sólida que comprende un portador poroso en polvo y un ingrediente activo escasamente soluble en agua soportado al portador poroso en polvo sin un tratamiento con un fluido supercrítico (por ejemplo, un dióxido de carbono supercrítico fluido) o un fluido subcrítico (por ejemplo, un fluido de dióxido de carbono subcrítico). En este procedimiento, se impregna un portador
25 poroso en polvo que comprende un portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento con una solución que contiene el ingrediente activo y un solvente orgánico (una solución en forma de un líquido a temperatura ambiente, particularmente, a una temperatura de 10°C) y el solvente orgánico se elimina de la mezcla, por lo que se puede producir la dispersión sólida que comprende el portador poroso y el ingrediente activo soportado sobre o en el portador poroso. La solución que contiene el solvente orgánico puede
30 contener al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua, un sacárido y un tensioactivo. La solución que contiene el solvente orgánico por lo general está en forma de un líquido a una temperatura de 10°C, y el portador poroso en polvo se puede impregnar con la solución sumergiendo el portador poroso en polvo en la solución a una temperatura ambiente, y el solvente orgánico se puede eliminar por secado de la mezcla. Más específicamente, la dispersión sólida se puede producir mediante el secado por pulverización de una
35 mezcla del portador poroso en polvo y la solución que contiene el solvente orgánico y el ingrediente activo.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida. La composición farmacéutica puede comprender una pluralidad de ingredientes activos, y al menos un ingrediente activo puede ser un ingrediente activo escasamente soluble en agua (un ingrediente activo un poco soluble en agua). Dicha composición farmacéutica puede comprender al menos un ingrediente activo escasamente (o un poco)
40 soluble en agua soportado sobre o estar (soportado por) un portador poroso en polvo que comprende un portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso por calentamiento. Además, la composición farmacéutica puede contener un primer ingrediente activo para ser administrado con una dosis más alta (en lo que sigue se puede referir como un ingrediente activo de dosis más alta) y un segundo ingrediente activo para ser administrado con una dosis inferior (en lo que sigue se puede denominar como un ingrediente activo de dosis
45 más baja), y al menos el primer ingrediente activo puede tener una baja solubilidad en agua (o puede ser un poco soluble en agua). Un ingrediente activo que tiene una baja solubilidad en agua contenida en la composición farmacéutica se soporta sobre o en el portador poroso en polvo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener un compuesto de fibrato y un compuesto de la serie de estatinas, y al menos el compuesto de fibrato puede estar soportado sobre o en un portador poroso en polvo que comprende un portador poroso que contiene silicio que
50 tiene las características de pérdida de peso de calentamiento. La composición farmacéutica puede contener además al menos un componente aditivo seleccionado del grupo que consiste en un excipiente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante. En la presente invención, el uso de la dispersión sólida antes mencionada no deteriora la solubilidad del ingrediente activo, aunque la dispersión sólida se somete al moldeo por compresión. Por lo tanto, la composición farmacéutica preferida es una preparación moldeada por compresión (una preparación sólida) que
55 comprende la dispersión sólida. El procedimiento de la presente invención comprende al menos una etapa para comprimir la dispersión sólida para dar la composición farmacéutica.

De modo incidental, en este memoria descriptiva, el término "dispersión sólida" significa una dispersión que contiene un portador poroso sólido como matriz porosa y un ingrediente activo soportado sobre o que está (soportado por) el portador en forma de una partícula o molécula fina dispersa, y la "dispersión sólida" no incluye una dispersión fusible (dispersión sólida) que tiene un ingrediente activo en forma de una partícula o molécula fina disuelta o dispersa en una matriz sólida orgánica fusible (matriz no porosa) y está soportada sobre o en un portador poroso sólido. En esta
60

memoria descriptiva, un portador poroso que contiene silicio que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento mencionadas anteriormente puede simplemente ser denominado como un "primer portador poroso", y otro portador poroso puede simplemente ser denominado como un "segundo portador poroso".

Efectos de la invención

- 5 Puesto que la presente invención usa el primer portador poroso (portador poroso que contiene silicio específico) como portador poroso para una dispersión sólida, se puede mejorar significativamente una solubilidad (o velocidad de disolución) o dispersabilidad de un ingrediente activo que tiene una baja solubilidad en agua y se mejora drásticamente la biodisponibilidad del ingrediente activo a pesar de que el contenido de ingrediente activo es bajo en comparación con una preparación convencional. Además, el uso del primer portador poroso realiza una preparación compacta o de pequeño tamaño (composición farmacéutica o preparación farmacéutica) para mejorar el cumplimiento del paciente. Además, incluso cuando la dispersión sólida se comprime para el moldeo, la solubilidad del ingrediente activo se puede mejorar notablemente. Además, de acuerdo con la presente invención, se puede producir una dispersión sólida y una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida con maneras fáciles tales como impregnación y secado sin un tratamiento con un fluido supercrítico (por ejemplo, un fluido de dióxido de carbono supercrítico) o un fluido subcrítico (Por ejemplo, un fluido de dióxido de carbono subcrítico).

Breve descripción de los dibujos

- [Fig. 1] La figura 1 representa un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso usado en los ejemplos 1 a 7.
- 20 [Fig. 2] La figura 2 representa un espectro de absorción de infrarrojos del segundo portador poroso usado en los ejemplos 4 a 7.
- [Fig. 3] La figura 3 representa un gráfico que ilustra los resultados de los ensayos de disolución obtenidos de los comprimidos de los ejemplos 1 a 7 y la preparación de control.
- [Fig. 4] La figura representa un gráfico que ilustra los resultados de las pruebas absorbabilidad obtenidas a partir del comprimido del ejemplo 3 y la preparación de control.
- 25 [Fig. 5] La figura 5 representa un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso usado en el ejemplo 8.
- [Fig. 6] La figura 6 representa un gráfico que ilustra los resultados de los ensayos de disolución del comprimido obtenido del ejemplo 8 y la preparación de control.
- 30 [Fig. 7] La figura 7 representa un gráfico que ilustra los resultados de los ensayos de disolución de los comprimidos obtenidos del ejemplo 11 y del ejemplo comparativo 1.
- [Fig. 8] La figura 8 representa un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso usado en el ejemplo 25.
- [Fig. 9] La figura 9 representa un gráfico que ilustra los resultados de los ensayos de disolución del comprimido obtenido del ejemplo 25 y la preparación de control.

Descripción detallada de la invención

[Dispersión sólida]

- La dispersión sólida de la presente invención comprende un ingrediente activo escasamente (o un poco) soluble en agua y un portador poroso en polvo impregnado con y que soporta el ingrediente activo. El ingrediente activo se soporta habitualmente sobre el portador poroso en polvo como una matriz porosa mediante impregnación (o inmersión) o permeación (o penetración) y soporta uniformemente a lo largo del portador poroso en polvo. Además, la dispersión sólida de la presente invención se prepara sin tratar una composición que contiene un ingrediente activo escasamente (o un poco) soluble en agua y un portador poroso en polvo con un fluido supercrítico (por ejemplo, un fluido de dióxido de carbono supercrítico) o un fluido subcrítico (por ejemplo, un fluido de dióxido de carbono subcrítico) y se prepara sin fundir por calor una dispersión fusible (una dispersión sólida) que tiene un ingrediente activo en forma de partícula fina dispersa o molécula disuelta en una matriz sólida orgánica fusible y pulverizando el portador poroso sólido con la dispersión sólida fundida para dar la dispersión sólida soportada sobre el portador poroso. De modo incidental, la solubilidad del ingrediente activo escasamente soluble en agua a una temperatura de 25 °C no es superior a 1 mg/ml, preferiblemente no más de 0,1 mg/ml, y más preferiblemente no más de 0,01 mg/ml.
- 50 El ingrediente activo puede tener una actividad fisiológica o una actividad farmacológica. La especie del ingrediente activo no está particularmente limitada a una sustancia específica, y puede incluir, por ejemplo, un agente hipolipídico, un agente para tratar angina, un agente para tratar la hipertensión, un agente para tratar la hipotensión, un agente antiobesidad, un agente para tratar Insuficiencia cardíaca, un agente para tratar el infarto de

- miocardio, un agente antiarrítmico, un agente diabético, un agente para tratar la complicación diabética, un agente para tratar la úlcera péptica, un febrífugo, un analgésico, un antiflogístico, un estomacal, un digestivo, un antiácido, un antiemético, un expectorante antitusivo, un agente para tratar el asma bronquial, un agente para tratar el estreñimiento, un agente para tratar la diarrea (o un antidiarreico), un agente para tratar la enfermedad hepática, un agente para tratar el tracto biliar y el sistema del bazo, un tratamiento para las hemorroides, un agente para tratar la enfermedad de la tiroides, un agente para tratar la hiperlituria, un agente para tratar el reumatismo (o un antirreumático), un antibiótico, un antidepresivo, un agente antialérgico, un agente antituberculoso, un agente para tratar prostatomegalia, un agente para tratar la osteoporosis y un agente para tratar la enfermedad de Alzheimer.
- 5 El agente hipolipidémico puede incluir un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, un compuesto de la serie de estatinas tal como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522 o una sal del mismo (por ejemplo, una sal de sodio y una sal de calcio), un compuesto de fibrato, probucol, un agente de la serie del ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol y niceritrol), icosapentato de etilo, y un esteroide vegetal (por ejemplo, esteroide de soja), un inhibidor del transportador de colesterol del intestino delgado, ezetimiba), y una resina de intercambio aniónico (colestimida, colestiramina).
- 10 El agente para tratar la hipertensión puede incluir, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, temocapril, cilazapril, trandolapril o una sal del mismo), un antagonista de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetil, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, tasosartán o una sal del mismo), un antagonista del calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipino, nicardipino, amlodipino, efonidipino, o una sal del mismo), un abridor de canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim),
- 15 20 clorhidrato de clonidina y bunazosina clorhidrato.
- El agente antiobesidad puede incluir, por ejemplo, un agente central antiobesidad (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina y clobenzorex), un inhibidor de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat), un agonista de $\beta 3$, un anoréxico peptidérgico (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)), y un agonista de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript).
- 25 El agente para tratar la insuficiencia cardíaca puede incluir, por ejemplo, un derivado de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina y salicilato de calcio y teobromina), un compuesto de la serie de tiazidas (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, tricloretiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, y metoclotiazida), un compuesto de la serie no-tiazida (por ejemplo, meticrano y tripamida), un compuesto de la serie del antagonista de la aldosterona (por ejemplo, espironolactona y triamtereno), un inhibidor
- 30 de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), un compuesto de la serie clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida e indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida y furosemina.
- El agente para tratar el infarto de miocardio puede incluir, por ejemplo, una heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica y dalteparina sódica), una warfarina, un agente antitrombina (por ejemplo, aragatroban), un agente trombolítico (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa y pamiteplasa), un inhibidor del agregado plaquetario (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol y icosapentato de etilo) y aspirina.
- 35 El agente diabético puede incluir, por ejemplo, una preparación de insulina, un inhibidor de α -glucosidasa (voglibosa y acarbosa), un agente abiguanida (por ejemplo, fenformina o una sal del mismo), un secretagogo de insulina (por ejemplo, un agente sulfonilurea, (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida y glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de sal de calcio de la misma), un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV, un agonista $\beta 3$, un agonista de la amilina (por ejemplo pramlintida), un inhibidor de la fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico), un inhibidor de la gluconeogénesis (por ejemplo, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa y un antagonista del glucagón), un inhibidor SGLUT (cotransportador sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), y un agente
- 40 45 mejorador de la resistencia a la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona).
- El agente para tratar la complicación diabética puede incluir, por ejemplo, un inhibidor de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat y fidaarestat), un factor neurotrófico (por ejemplo, NGF y NT-3), un acelerador de la secreción producción del factor neurotrófico, un inhibidor de la PKC, un inhibidor de AGE, un captador de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico) y un vasodilatador cerebral.
- 50 El agente para tratar la úlcera péptica puede incluir, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol y lansoprazol), y un agente potenciador del factor defensivo (por ejemplo, teprenona, metoclopramida y sofalcona).
- El agente para tratar el reumatismo puede incluir, por ejemplo, un inmunosupresor (por ejemplo, leflunomida y metotrexato), salazosulfapiridina y auranofina.
- 55 El agente antialérgico puede incluir, por ejemplo, un antihistamínico (por ejemplo, fumarato de clemastina, loratadina, mequitazina, ebastina, oxatomida, hidrato de pranlukast y besilato de bepotastina).

Además, si es necesario, un compuesto crudo (o un galénico), un compuesto vitamínico (por ejemplo, vitamina A, vitamina B, vitamina B₁₂ (mecobalamina), vitamina C, vitamina D y vitamina E), un compuesto mineral, un compuesto de aminoácido, u otros pueden ser usados.

5 Estos ingredientes activos pueden ser una sustancia ópticamente activa o un cuerpo racémico (o racemato). Estos ingredientes activos se pueden usar solos o en combinación.

10 En los ingredientes farmacológicamente activos, el compuesto de fibrato mencionado anteriormente puede incluir, por ejemplo, bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, fenofibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, etofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, symfibrato, simfibrato, teofibrato, o una sal del mismo (por ejemplo, clofibrato de aluminio). El compuesto de fibrato también incluye un derivado de un compuesto activo (por ejemplo, un éster, una sal hidrato, y un hidrato), un profármaco, un ácido libre, o un metabolito activo (por ejemplo, ácido fíbrico, ácido clofíbrico y ácido fenofíbrico), o una sal de estos componentes. Por ejemplo, el compuesto de fibrato puede ser fenofibrato y un ácido libre o metabolito activo (ácido fenofíbrico) correspondiente al fenofibrato.

15 El compuesto de fibrato puede ser ya sea una sustancia ópticamente activa o un cuerpo racémico. Estos compuestos de fibrato se pueden usar solos o en combinación. Además, el compuesto de fibrato se puede usar en combinación con otros ingredientes activos [por ejemplo, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en otros agentes para tratar la hiperlipemia excluyendo el compuesto de fibrato (por ejemplo, un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA (un compuesto de la serie de estatinas)), un agente que trata la hipertensión, un agente antiobesidad, un agente diurético, un agente antitrombótico, un agente diabético, y un agente para tratar una complicación diabética].

20 El compuesto de fibrato disminuye un colesterol (LDL) asociado a lipoproteínas de baja densidad y un triglicérido (TG) al inhibir la síntesis o secreción de triglicéridos en el hígado y, además, aumenta el colesterol (HDL) asociado a lipoproteína de alta densidad. El compuesto de fibrato es útil para un agente profiláctico o terapéutico para la hiperlipemia (o un agente para prevenir y/o tratar la hiperlipemia). Entre los compuestos de fibratos, se prefiere el fenofibrato, que tiene una función reductora de lípidos, particularmente, una función o acción para disminuir grandemente un colesterol de LDL o un triglicérido.

Además, el ingrediente activo puede ser ya sea amorfo o cristalino. Incluso cuando el ingrediente es cristalino, la solubilidad del ingrediente se puede mejorar notablemente en la dispersión sólida de la presente invención. Por lo tanto, incluso en una pequeña cantidad del ingrediente activo, la biodisponibilidad se puede mejorar en gran medida.

30 De acuerdo con la presente invención, la forma de dosificación de la preparación se puede hacer compacta o pequeña incluso cuando un ingrediente activo tiene una baja solubilidad (o velocidad de disolución) y una biodisponibilidad baja y la dosis que se va a administrar del ingrediente es alta. Además, la biodisponibilidad de la preparación se puede mejorar incluso cuando se reduce la dosis. Por lo tanto, la presente invención se aplica preferiblemente a un ingrediente activo que tiene una baja solubilidad en agua y una baja biodisponibilidad. La presente invención se puede aplicar a un ingrediente activo que se administra con una dosis baja (por ejemplo, para administrarse con una dosis única de aproximadamente 0,1 a 15 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg y más preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 mg). En particular, la presente invención se aplica preferiblemente a un ingrediente activo que tiene una baja solubilidad en agua y una baja biodisponibilidad, que se va a administrar con una dosis alta (por ejemplo, para administrarse con una dosis única de aproximadamente 25 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 30 a 500 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 50 a 300 mg). Dicho ingrediente activo que se va a administrar con una dosis alta puede incluir un agente hipolipídico (por ejemplo, un compuesto de fibrato (por ejemplo, fenofibrato), probucol y un agente de la serie de ácido nicotínico), un agente antiobesidad, un agente para tratar la insuficiencia cardíaca, un agente para tratar el infarto de miocardio, un agente diabético, un agente para tratar la complicación diabética, y otros. La proporción de peso del ingrediente activo de dosis más alta respecto al ingrediente activo de dosis más baja (el primero/el último) puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1000/1 a 5/1, preferiblemente de aproximadamente 500/1 a 10/1, y más preferiblemente de aproximadamente 300/1 a 20/1 (por ejemplo, de aproximadamente 100/1 a 25/1), y puede ser aproximadamente 20/1 a 5/1.

50 De modo incidental, en la presente invención, una pluralidad de ingredientes activos puede estar soportada sobre (soportados por) el portador poroso. Por ejemplo, tanto el ingrediente activo de dosis más alta (por ejemplo, un compuesto de fibrato como el fenofibrato) como el ingrediente activo de dosis más baja (por ejemplo, un compuesto de la serie de estatinas tal como pitavastatina (o pitavastatina cálcica) pueden estar soportados sobre el portador poroso.

Además, el ingrediente activo escasamente soluble mencionado anteriormente puede estar soportados sobre el portador poroso en la dispersión sólida. El ingrediente activo escasamente soluble y el ingrediente activo soluble en agua pueden estar soportados sobre el portador poroso.

La presente invención usa un portador poroso en polvo que comprende un portador poroso que contiene silicio (el primer portador poroso) que tiene una pérdida de calentamiento no superior al 2,5 % en peso a una temperatura de 950°C, durante 2 horas. Es decir, el portador poroso en polvo comprende al menos el primer portador poroso

(portador poroso que contiene silicio) que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento. El primer portador poroso puede comprender un compuesto de silicio inorgánico, por ejemplo, un óxido de silicio (por ejemplo, un dióxido de silicio, un dióxido de silicio hidratado y sílice), un compuesto de ácido silícico [por ejemplo, un ácido silícico (por ejemplo, un ácido silícico ligeramente anhidro) y una sal de un ácido silícico (por ejemplo, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de aluminio, silicato de magnesio y aluminio, aluminosilicato de magnesio y aluminometasilicato de magnesio)]. Estos primeros portadores porosos se pueden usar solos o en combinación. Estos primeros portadores porosos comprenden prácticamente un dióxido de silicio (incluyendo un dióxido de silicio hidratado) o sílice.

El portador que contiene silicio puede ser no tratado o puede tener un grupo silanol (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 5,5 % en peso (preferiblemente de aproximadamente 2,5 a 5 % en peso) de un grupo silanol respecto al peso total del portador). De modo incidental, dado que un portador que tiene un gran número de grupos silanol mejora la capacidad de unión (moldeabilidad) por moldeo por compresión, dicho portador es apropiado para un excipiente. Sin embargo, el moldeo por compresión del portador que tiene una alta capacidad de unión suprime notablemente la solubilidad del ingrediente activo. De acuerdo con lo anterior, el portador que contiene silicio puede ser, por ejemplo, un portador en el que la concentración del grupo silanol se reduce o se ajusta a aproximadamente 0,5 a 4 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 3,5 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 3 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a 2,5 % en peso) respecto al peso total del portador. Con el fin de reducir la fuerza de unión de la sustancia porosa que contiene silicio en el moldeo por compresión, el portador que contiene silicio puede ser tratado superficialmente con un agente de tratamiento superficial (o un agente de acabado) o un agente que mejora la superficie (por ejemplo, un agente de acoplamiento) y/o se trata térmicamente mediante cocción u otros medios para reducir o ajustar la concentración del grupo silanol.

El agente de tratamiento superficial o agente de mejora de la superficie puede ser un agente de acoplamiento orgánico (por ejemplo, un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico orgánico, un anhídrido de ácido del mismo, o un haluro de ácido del mismo; un compuesto (poli) isocianato tal como un (poli)isocianato alifático o un (poli)isocianato aromático; una (poli)amina tal como una (poli)amina alifática o una (poli)amina aromática y un compuesto epoxi), o un agente de acoplamiento inorgánico. El agente de acoplamiento inorgánico puede incluir, por ejemplo, un agente de acoplamiento de silano tal como un alcoxisilano [por ejemplo, un tetra alcoxi C_{1-4} silano tal como tetrametoxisilano o tetraetoxisilano, un monoalquilo C_{1-4} trialcoxi C_{1-4} silano tal como metiltrimetoxisilano o etiltrietoxisilano, un dialquilo C_{1-4} dialcoxi C_{1-4} silano tal como dimetildimetoxisilano o dietildietoxisilano, y un trialquilo C_{1-4} monoalcoxi C_{1-4} silano tal como trimetilmonometoxisilano o trietilmonoeetoxisilano]; un arilalcoxisilano [por ejemplo, un monoariltrialcoxi C_{1-4} silano tal como feniltrimetoxisilano o feniltrietoxisilano, y un diarildialcoxi C_{1-4} silano tal como difenildimetoxisilano o difenildietoxisilano]; un alcoxisilano que tiene un grupo haloalquilo, tal como 3-cloropropiltrietoxisilano; un alcoxisilano que tiene un grupo mercapto, tal como 3-mercaptopropiltrietoxisilano o 3-mercaptopropiltrietoxisilano; un alcoxisilano que tiene un grupo carboxilo, tal como 2-carboxietiltrimetoxisilano o 3-carboxipropiltrietoxisilano; un alcoxisilano que tiene un grupo amino o un grupo amino sustituido, tal como 3-aminopropiltrietoxisilano o 3-aminopropiltrietoxisilano; un alcoxisilano que tiene un grupo epoxi, tal como glicidiloxietiltrimetoxisilano, glicidiloxipropiltrietoxisilano, u óxido de ciclohexeno etiltrimetoxisilano; un alcoxisilano que tiene un grupo vinilo o un grupo (met)acrililo, tal como 3-(met)acriloxipropildimetiltrimetoxisilano; un alcoxisilano que tiene un grupo hidroxilo, tal como 2-(2-hidroxi)etiltrimetoxisilano, 3-(2-hidroxi)etiltrimetoxisilano, un aducto que tiene un óxido de alquileo (por ejemplo, óxido de etileno) adicionado a un grupo hidroxilo del mismo; o un halosilano en el que al menos parte de los grupos alcoxi en el alcoxisilano se sustituye por un átomo de halógeno (un átomo de cloro o bromo) (por ejemplo, dimetilclorometoxisilano). El agente de acoplamiento inorgánico puede ser agentes de acoplamiento de aluminio, agentes de acoplamiento de titanio, agentes de acoplamiento de circonio, y similares, correspondiendo cada uno a estos agentes de acoplamiento de silano. La cantidad del agente de tratamiento superficial se puede seleccionar entre el intervalo que no deteriora la moldeabilidad. Además, la cantidad que se va a utilizar del agente de tratamiento superficial se puede evaluar a partir de un espectro de absorción de infrarrojos como índice.

El tratamiento térmico tal como el horneado se puede llevar a cabo en una atmósfera de un gas que contiene oxígeno (por ejemplo, aire), un gas inactivo (por ejemplo, gas nitrógeno, un gas raro tal como gas helio o gas argón y gas de dióxido de carbono), gas hidrógeno u otros a una temperatura de aproximadamente 500 a 2000 °C (preferiblemente de aproximadamente 800 a 1700 °C y más preferiblemente de aproximadamente 1000 a 1500 °C). El tiempo de tratamiento térmico puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos a 24 horas (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a 12 horas y en particular de aproximadamente 1 a 6 horas). El tratamiento térmico permite que proceda una reacción de deshidratación de un grupo silanol, reduciendo así la concentración del grupo silanol. Por lo tanto, el primer portador poroso puede ser sílice cocida (sílice ahumada). Además, el primer portador poroso puede ser granulado. Para la granulación, se puede utilizar una manera de granulación convencional tal como granulación por volteo o granulación en lecho fluido. La granulación se puede llevar a cabo junto con el tratamiento superficial y/o tratamiento térmico mencionado anteriormente.

El primer portador poroso puede tener una pérdida de calentamiento (pérdida de ignición) no superior al 2,5 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso a una temperatura de 950°C, durante 2 horas. Por ejemplo, la pérdida de calentamiento (pérdida de ignición) puede ser de aproximadamente 0 a 2,5 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0 a 2 % en peso). Dicha pérdida de calentamiento (pérdida de ignición) se puede medir mediante

el secado (secando a 105°C, durante 2 horas) para eliminar la humedad (por ejemplo, un agua absorbida), calentando a continuación la materia seca a una temperatura de 950°C, durante 2 horas de acuerdo con Japanese Pharmacopoeia 2.43 "Loss on Ignition Test" u otros procedimientos de prueba, y calcular la pérdida de peso del portador después del calentamiento.

- 5 El primer portador poroso no se limita particularmente a uno específico, siempre y cuando el portador esté en forma de partículas. La forma (o estado) del primer portador poroso puede ser amorfa, esférica, elipsoidal, poliédrica, prismática u otras. La forma (o estado) suele ser esférica o elipsoidal (particularmente, esférica). El uso del primer portador poroso esférico puede reducir un tamaño de la preparación debido a una alta fluidez y una pequeña densidad aparente y puede mejorar la manejabilidad y la trabajabilidad de un procedimiento de preparación que incluye una etapa de compresión (o formación de comprimidos) de comprimidos.

10 El primer portador poroso (portador que contiene silicio) por lo general muestra un pico de absorción a un número de onda de 3400 a 3500 cm^{-1} (por ejemplo, un número de onda de 3440 a 3480 cm^{-1}) en un espectro de absorción de infrarrojos. De modo incidental, dependiendo de las condiciones de medición, la intensidad de absorción puede fluctuar en el intervalo de número de onda mencionado anteriormente. El primer portador poroso tiene una característica de que la intensidad de absorción es más baja, en comparación con un ácido silícico ligeramente anhídrico, en un intervalo de al menos un número de onda de 3100 a 3550 cm^{-1} , particularmente de 3200 a 3400 cm^{-1} (por ejemplo, 3300 a 3350 cm^{-1}) en un espectro de absorción de infrarrojos.

15 Cuando una intensidad de absorción a un número de onda de 3800 cm^{-1} se define como I_0 , la de 3650 cm^{-1} se define como I_1 , la de 3600 cm^{-1} se define como I_2 , la de 3550 cm^{-1} se define como I_3 , la de 3500 cm^{-1} se define como I_4 , la de 3450 cm^{-1} se define como I_5 , la de 3400 cm^{-1} se define como I_6 , la de 3350 cm^{-1} se define como I_7 , la de 3300 cm^{-1} se define como I_8 , la de 3200 cm^{-1} se define como I_9 , y la de 3100 cm^{-1} se define como I_{10} , en un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso, al menos una relación de intensidad puede ser de la siguiente manera.

(1) Relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_0

25 (1-1) Relación de intensidad (I_1/I_0): aproximadamente 1 a 7 (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 6,7), preferiblemente de aproximadamente 3 a 6,5 (por ejemplo, de aproximadamente 3,5 a 6,5), más preferiblemente de aproximadamente 3,7 a 6,3 (por ejemplo, de aproximadamente 4 a 6,2), y en particular de aproximadamente 4,5 a 6,3 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 6,2)

30 (1-2) Relación de intensidad (I_2/I_0): aproximadamente 1 a 19 (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 18,5, en particular de aproximadamente 5 a 18,5), preferiblemente de aproximadamente 8 a 18 (por ejemplo, de aproximadamente 8,5 a 17,5), más preferiblemente de aproximadamente 9 a 17 (por ejemplo, de aproximadamente 9,2 a 16,7), y en particular de aproximadamente 10 a 18 (por ejemplo, de aproximadamente 11 a 17)

35 La relación de intensidad mencionada anteriormente (I_2/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_2/I_0): aproximadamente 1 a 6, preferiblemente de aproximadamente 2 a 5 (por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a 4,5), más preferiblemente de aproximadamente 2,8 a 4,2 (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 4), y en particular de aproximadamente 3,5 a 4

40 (1-3) Relación de intensidad (I_3/I_0): aproximadamente 2,5 a 42 (por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a 40), preferiblemente de aproximadamente 10 a 40 (por ejemplo, de aproximadamente 12 a 38), más preferiblemente de aproximadamente 15 a 37 (por ejemplo, de aproximadamente 17 a 35), por lo general de aproximadamente 20 a 40 (por ejemplo, de aproximadamente 22 a 37), y en particular de aproximadamente 23 a 36

(1-4) Relación de intensidad (I_4/I_0): aproximadamente 3 a 75 (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 70), preferiblemente de aproximadamente 15 a 70 (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 65), más preferiblemente de aproximadamente 25 a 62 (por ejemplo, de aproximadamente 27 a 61), por lo general de aproximadamente 30 a 75 (por ejemplo, de aproximadamente 35 a 73), y en particular, por ejemplo, de aproximadamente 38 a 70

45 La relación de intensidad (I_4/I_0) puede ser la siguiente. Relación de intensidad (I_4/I_0): aproximadamente 3 a 15 (por ejemplo, de aproximadamente 4 a 12), preferiblemente de aproximadamente 4,5 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 10), más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a 9 (por ejemplo, de aproximadamente 6 a 8,5), y en particular de aproximadamente 6,5 a 8

50 (1-5) Relación de intensidad (I_5/I_0): aproximadamente 5 a 105 (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 100), preferiblemente de aproximadamente 20 a 95 (por ejemplo, de aproximadamente 25 a 90), más preferiblemente de aproximadamente 30 a 87 (por ejemplo, de aproximadamente 35 a 86), por lo general de aproximadamente 40 a 110 (por ejemplo, de aproximadamente 45 a 105), y en particular de aproximadamente 50 a 100

55 (1-6) Relación de intensidad (I_6/I_0): aproximadamente 3,5 a 75 (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 75), preferiblemente de aproximadamente 15 a 75 (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 73), más preferiblemente de aproximadamente 25 a 72 (por ejemplo, de aproximadamente 28 a 70), por lo general de aproximadamente 35 a 85 (por ejemplo, de aproximadamente 40 a 80), y en particular de aproximadamente 45 a 75

La relación de intensidad (I_6/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_6/I_0): aproximadamente 3,5 a 20 (por ejemplo, de aproximadamente 4 a 15), preferiblemente de aproximadamente 4,5 a 13 (por ejemplo, 5 a 12), más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 6 a 9), y en particular de aproximadamente 6,5 a 8,5

5 (1-7) Relación de intensidad (I_7/I_0): aproximadamente 2,5 a 47 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 45), preferiblemente de aproximadamente 10 a 45 (por ejemplo, de aproximadamente 12 a 42), más preferiblemente de aproximadamente 15 a 40 (por ejemplo, de aproximadamente 18 a 38), por lo general de aproximadamente 20 a 50 (por ejemplo, de aproximadamente 23 a 47), y en particular de aproximadamente 25 a 45

10 (1-8) Relación de intensidad (I_8/I_0): aproximadamente 1,5 a 27 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 26), preferiblemente de aproximadamente 8 a 25 (por ejemplo, de aproximadamente 9 a 23), más preferiblemente de aproximadamente 10 a 22 (por ejemplo, de aproximadamente 11 a 21), por lo general de aproximadamente 13 a 30 (por ejemplo, de aproximadamente 14 a 27), y en particular de aproximadamente 15 a 25

15 La relación de intensidad (I_8/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_8/I_0): aproximadamente 1,5 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 8), preferiblemente de aproximadamente 2,5 a 7 (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 6), y más preferiblemente de aproximadamente 3,5 a 5,5 (por ejemplo, de aproximadamente 4 a 5)

20 (1-9) Relación de intensidad (I_9/I_0): aproximadamente 1 a 12 (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 11), preferiblemente de aproximadamente 4,5 a 10,5 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 10), más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a 9,5 (por ejemplo, de aproximadamente 5,6 a 9), por lo general de aproximadamente 6,0 a 12 (por ejemplo, de aproximadamente 6,2 a 11), y en particular de aproximadamente 6,2 a 10

La relación de intensidad (I_9/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_9/I_0): aproximadamente 1 a 5 (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a 4,5), preferiblemente de aproximadamente 2 a 4 (por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a 3,5)

25 (1-10) Relación de intensidad (I_{10}/I_0): aproximadamente 0,5 a 4,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 4,5), preferiblemente de aproximadamente 1,2 a 4,3 (por ejemplo, de aproximadamente 1,3 a 4,2), y más preferiblemente de aproximadamente 1,3 a 4 (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a 3,7)

La relación de intensidad (I_{10}/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_{10}/I_0): aproximadamente 0,5 a 3 (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 3), preferiblemente de aproximadamente 1,2 a 2,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a 2,5), y en particular de aproximadamente 1,2 a 2,0

30 (2) Relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_1

(2-1) Relación de intensidad (I_3/I_1): aproximadamente 3,5 a 5,8 (por ejemplo, de aproximadamente 3,7 a 5,7), preferiblemente de aproximadamente 3,8 a 5,8 (por ejemplo, de aproximadamente 3,9 a 5,7), más preferiblemente de aproximadamente 4 a 5,8 (por ejemplo, de aproximadamente 4,2 a 5,7), y en particular de aproximadamente 4,5 a 5,8 (por ejemplo, de aproximadamente 4,6 a 5,7)

35 (2-2) Relación de intensidad (I_4/I_1): aproximadamente 6 a 10,5, preferiblemente de aproximadamente 6,3 a 10,3 (por ejemplo, de aproximadamente 6,5 a 10,3), más preferiblemente de aproximadamente 6,7 a 10,2 (por ejemplo, de aproximadamente 6,8 a 10), y en particular de aproximadamente 7,7 a 10,5 (por ejemplo, de aproximadamente 7,8 a 10)

40 (2-3) Relación de intensidad (I_5/I_1): aproximadamente 7 a 15, preferiblemente de aproximadamente 7,5 a 14,7 (por ejemplo, de aproximadamente 8 a 14,5), más preferiblemente de aproximadamente 8,5 a 14,3 (por ejemplo, de aproximadamente 9 a 14), por lo general de aproximadamente 9,5 a 15 (por ejemplo, de aproximadamente 9,8 a 14,8), y en particular de aproximadamente 10 a 14,5

45 (2-4) Relación de intensidad (I_6/I_1): aproximadamente 6,5 a 12 (por ejemplo, de aproximadamente 6,7 a 11,7), preferiblemente de aproximadamente 7 a 11,5 (por ejemplo, de aproximadamente 7,2 a 11,2), más preferiblemente de aproximadamente 7,5 a 11,1 (por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a 11), por lo general de aproximadamente 8 a 12 (por ejemplo, de aproximadamente 8,2 a 12), y en particular de aproximadamente 8 a 11,5

50 (2-5) Relación de intensidad (I_7/I_1): aproximadamente 3,5 a 6,7 (por ejemplo, de aproximadamente 3,7 a 6,6), preferiblemente de aproximadamente 4 a 6,5 (por ejemplo, de aproximadamente 4,3 a 6,5), más preferiblemente de aproximadamente 4,5 a 6,3, por lo general de aproximadamente 4,6 a 6,7 (por ejemplo, de aproximadamente 4,8 a 6,6), y en particular de aproximadamente 4,8 a 6,5

(2-6) Relación de intensidad (I_8/I_1): aproximadamente 2,3 a 3,8 (por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a 3,7), preferiblemente de aproximadamente 2,6 a 3,5 (por ejemplo, de aproximadamente 2,7 a 3,5), y más preferiblemente de aproximadamente 2,8 a 3,4 (por ejemplo, de aproximadamente 2,9 a 3,3)

(2-7) Relación de intensidad (I_9/I_1): aproximadamente 1 a 1,7, y preferiblemente de aproximadamente 1,1 a 1,6 (por ejemplo, de aproximadamente 1,1 a 1,5)

(3) Relación de intensidad relativa a la intensidad de absorción I_2

5 (3-1) Relación de intensidad (I_4/I_2): aproximadamente 3 a 3,9 (por ejemplo, de aproximadamente 3,2 a 3,9), preferiblemente de aproximadamente 3,2 a 3,8 (por ejemplo, de aproximadamente 3,1 a 3,7), y en particular de aproximadamente 3,3 a 3,9 (por ejemplo, de aproximadamente 3,4 a 3,8)

10 (3-2) Relación de intensidad (I_5/I_2): aproximadamente 3,5 a 5,6, preferiblemente de aproximadamente 3,7 a 5,5, más preferiblemente de aproximadamente 3,8 a 5,4 (por ejemplo, de aproximadamente 4 a 5,4), por lo general de aproximadamente 4,2 a 5,6 (por ejemplo, de aproximadamente 4,3 a 5,5), y en particular de aproximadamente 4,4 a 5,4

(3-3) Relación de intensidad (I_6/I_2): aproximadamente 3 a 4,5, preferiblemente de aproximadamente 3,1 a 4,4 (por ejemplo,), más preferiblemente de aproximadamente 3,2 a 4,2 (por ejemplo, de aproximadamente 3,3 a 4,1), y en particular de aproximadamente 3,5 a 4,5 (por ejemplo, de aproximadamente 3,6 a 4,3)

15 (3-4) Relación de intensidad (I_7/I_2): aproximadamente 1,5 a 2,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1,7 a 2,5), preferiblemente de aproximadamente 1,8 a 2,5, más preferiblemente de aproximadamente 1,9 a 2,4 (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 2,3), y en particular de aproximadamente 2,1 a 2,5

(3-5) Relación de intensidad (I_8/I_2): aproximadamente 1 a 1,4, preferiblemente de aproximadamente 1,1 a 1,4, y más preferiblemente de aproximadamente 1,2 a 1,3

20 Respecto a las relaciones de intensidad mencionadas anteriormente, (1) la relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_0 y (2) la relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_1 son útiles para distinguir el primer portador poroso de un portador poroso que contiene silicio que tiene una alta concentración de grupo silanol o grupo hidroxilo (por ejemplo, un portador poroso amorfo tal como un ácido silícico ligeramente anhídrido). La relación de intensidad (1) es en particular preferiblemente al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (1-1) a (1-10), particularmente al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (1-1) a (1-9), entre otras al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (1-2) a (1-8). La relación de intensidad (2) es particularmente al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (2-1) a (2-6), particularmente al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (2-2) a (2-5). Además, (3) la relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_2 (particularmente, al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (3-1) a (3-5), particularmente al menos una relación de intensidad de las relaciones de intensidad (3-1) a (3-3)) también puede servir como un índice útil para distinguir el primer portador poroso.

35 De modo incidental, el primer portador poroso no está particularmente limitado a uno específico, siempre y cuando el soporte satisfaga al menos una de las relaciones de intensidad mencionadas anteriormente. El primer portador poroso puede satisfacer una pluralidad de relaciones de intensidad mencionadas anteriormente (por ejemplo, dos relaciones de intensidad tales como la relación de intensidad (I_2/I_0) y la relación de intensidad (I_3/I_0)) o todas las relaciones de intensidad mencionadas anteriormente.

40 La relación de intensidad basada en el espectro de absorción de infrarrojos se puede calcular mezclando aproximadamente 200 mg de KBr y aproximadamente 2 mg de un portador en un mortero para preparar una placa y medir un espectro de absorción de infrarrojos de la placa para dar una intensidad de absorción en cada número de onda de acuerdo con un procedimiento de KBr. Una intensidad de absorción a un número de onda predeterminado se puede representar como una altura desde una línea de base en el gráfico del espectro de absorción de infrarrojos. Para calcular las relaciones de intensidad, se puede medir exactamente un valor de intensidad de absorción bajo (por ejemplo, las intensidades de absorción I_0 e I_1) ampliando el espectro de absorción de infrarrojos. Se puede medir un valor de intensidad de absorción en un intervalo de fluctuación (por ejemplo, las intensidades de absorción I_5 e I_6) mediante intensidades de suavización en el intervalo de fluctuación del espectro de absorción de infrarrojos para dibujar una curva completamente lisa o línea recta y determinar una intersección de la curva suave o línea recta con el número de onda predeterminado.

50 El tamaño medio de poro del primer portador poroso es, de 15 a 20 nm. Con el fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo, el tamaño medio de poro del primer portador poroso es preferiblemente grande en algún grado, y, por lo tanto, por ejemplo, es ventajoso que el tamaño medio de poro del soporte sea de aproximadamente 15 a 20 nm

55 La absorción de aceite (o cantidad de absorción de aceite) del primer portador poroso (medida por el procedimiento definido en JIS K501, unidad: ml/100 g) es de aproximadamente 230 a 320. Con el fin de aumentar la cantidad soportada del ingrediente activo y mejorar la solubilidad del ingrediente activo, es preferible que la absorción de aceite del primer portador poroso sea alta y, de este modo, la absorción de aceite del portador sea de aproximadamente 230 a 320.

Además, el tamaño medio de partícula del primer portador poroso medido por un procedimiento de difracción láser es de 3 a 15 μm (por ejemplo, de aproximadamente 9 a 13 μm). El área superficial específica del primer portador poroso medida mediante un procedimiento BET (unidad: m^2/g) es de 400 a 600. Por otra parte, el volumen de poro del primer portador poroso (unidad: ml/g) es, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 5 (preferiblemente de aproximadamente 0,7 a 3, más preferiblemente de aproximadamente 0,8 a 2,5 y en particular de aproximadamente 1 a 2). Además, el volumen de sedimentación (gravedad específica aparente, unidad: ml/5 g) del primer portador poroso medido por un procedimiento estático o estacionario es, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 50 (preferiblemente de aproximadamente 15 a 45 y más preferiblemente de aproximadamente 20 a 40).

Además, el primer portador poroso puede tener un número de poros que tiene un tamaño o unidad de nanómetro (el tamaño medio de poro mencionado anteriormente) dentro de la misma, y el espacio vacío puede ocupar aproximadamente 50 a 85 % (por ejemplo, de aproximadamente 55 a 83 %, preferiblemente de aproximadamente 60 a 80 %, y más preferiblemente de aproximadamente 65 a 80 % (por ejemplo, de aproximadamente 70 a 80 %) del volumen del portador. Además, la distribución del tamaño de partícula del primer portador poroso puede ser ya sea polidispersa o monodispersa, y preferiblemente monodispersa. En particular, con respecto al primer portador poroso (por ejemplo, cuando un tamaño de partícula en una frecuencia acumulativa del 10 % se define como D10 y un tamaño de partícula en una frecuencia acumulativa del 90 % se define como D90 en una distribución de tamaño de partícula basada en el volumen), una partícula monodispersa puede tener una anchura de distribución de tamaño de partícula (D90/D10) de aproximadamente 1,2 a 3, preferiblemente de aproximadamente 1,3 a 2,7, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 2,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1,85 a 2,3).

De modo incidental, el pH de 5 % en peso de suspensión del primer portador poroso en agua puede ser de aproximadamente 4 a 8 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 7).

Con el fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo, es ventajoso utilizar un portador que tiene un tamaño medio de poro relativamente grande, área superficial específica y absorción de aceite como el primer portador poroso. El tamaño medio de poro de dicho portador es de aproximadamente 15 a 20 nm. Por otra parte, el área superficial específica de BET (unidad: m^2/g) del portador es, por ejemplo, de 600 a 600. La absorción de aceite (unidad: ml/100 g) del portador es de aproximadamente 230 a 320.

El uso de dicho primer portador poroso (por ejemplo, sílice porosa esférica) mejora notablemente la solubilidad y biodisponibilidad del compuesto activo y realiza una preparación compacta o de pequeño tamaño probablemente porque el portador tiene una densidad aparente pequeña y soporta de forma estable el ingrediente activo en una partícula fina o estado molecular. Por otra parte, incluso si la dispersión sólida que contiene el portador se somete a granulación o moldeo por compresión para obtener gránulos o comprimidos, se puede mejorar la velocidad de disolución del ingrediente activo de la preparación.

De modo incidental, el primer portador poroso está disponible como números de nombre comercial "C-1504" y "C-1510" de "SYLOSPHERE" (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.) y otros. Por otra parte, el primer portador poroso está disponible en una forma esférica (una forma tal como sílice porosa esférica).

En la dispersión sólida, la forma del ingrediente activo no está particularmente limitada a una forma específica, y puede estar en forma cristalina o amorfa. En particular, incluso cuando el ingrediente activo es cristalino, el ingrediente se puede soportar en una forma amorfa sobre o en el primer portador poroso que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento (por ejemplo, sílice porosa esférica). Es decir, ni el pico debido al cristal ni el pico endoérgico se observa incluso al soportar el ingrediente activo cristalino sobre o en el primer portador poroso que tiene las características de pérdida de peso de calentamiento (por ejemplo, sílice porosa esférica) y realizar una difracción de rayos X y un análisis térmico del ingrediente soportado. De acuerdo con lo anterior, la presente invención puede mejorar la solubilidad del ingrediente activo eficazmente incluso cuando se usa un ingrediente activo cristalino.

Dado que el primer portador poroso que tiene las características de pérdida de peso por calentamiento (por ejemplo, un portador esférico poroso que contiene silicio) funciona o sirve como excipiente, el portador poroso en polvo puede comprender el primer portador poroso solo o, si es necesario, puede comprender el primer portador poroso y un segundo portador poroso. El segundo portador poroso puede incluir, por ejemplo, una celulosa tal como una celulosa cristalina (por ejemplo, una celulosa porosa), una resina (por ejemplo, una resina de intercambio iónico, una resina termoplástica y una resina termoindurente), una sustancia inorgánica [por ejemplo, un carbón activado, un mineral (por ejemplo, una zeolita, una tierra de diatomeas, un talco, un caolín y una arcilla), un óxido metálico (por ejemplo, alúmina, óxido de zinc y dióxido de titanio), un hidróxido metálico (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de calcio: e hidróxido de aluminio), un carbonato metálico (por ejemplo, un carbonato de metal alcalinotérreo tal como carbonato cálcico), un sulfato metálico (por ejemplo, un sulfato de metal alcalinotérreo tal como sulfato de calcio), y un fosfato metálico (por ejemplo, un fosfato de metal alcalinotérreo tal como fosfato de calcio)]. Estos portadores porosos se pueden usar solos o en combinación.

El segundo portador poroso preferido incluye un portador poroso que contiene silicio. El portador poroso que contiene silicio puede comprender, por ejemplo, un dióxido de silicio (incluyendo un dióxido de silicio hidratado) o sílice, un compuesto de ácido silícico [por ejemplo, un ácido silícico ligeramente anhidro, un silicato de calcio, un

silicato de magnesio, un silicato de aluminio, un silicato de aluminio y magnesio, aluminosilicato de magnesio, silicato de magnesio sódico sintético y silicato de aluminio hidratado coloidal], una tierra de diatomeas, y una zeolita. Estos segundos portadores se pueden usar solos o en combinación. El segundo portador poroso puede ser amorfo o tener una forma esférica o forma (incluyendo una forma elipsoidal u otras). El ácido silícico ligeramente anhídrico, el silicato de calcio, el silicato de magnesio, el silicato de magnesio y aluminio y/o el aluminosilicato de magnesio se utilizan prácticamente como portador amorfo o esférico. En particular, se usa prácticamente un ácido silícico ligeramente anhídrico amorfo como el segundo portador poroso amorfo. De modo incidental, el ácido silícico ligeramente anhídrico amorfo está disponible como, por ejemplo, la serie SYLYSIA (por ejemplo, SYLYSIA 250, SYLYSIA 320, SYLYSIA 350, SYLYSIA 470, SYLYSIA 440, y SYLYSIA 740) fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., serie ADSOLIDER (por ejemplo, ADSOLIDER 101 y ADSOLIDER 102) fabricado por Freund Inc., y serie AEROSIL (por ejemplo, AEROSIL 200 y AEROSIL 300) fabricado por Nippon Aerosil Co., Ltd. Por otra parte, se puede utilizar el segundo portador poroso esférico. Dicho segundo portador poroso esférico está disponible, por ejemplo, como números de marca comercial "H-51", "H-52", y "H-53" de SUNSPHERE (fabricado por Asahi Glass Co., Ltd.). El uso del segundo portador poroso esférico puede mejorar la manejabilidad y la trabajabilidad de un procedimiento de preparación que incluye una etapa de compresión (o formación de comprimidos) del comprimido debido a una alta fluidez y una pequeña densidad aparente del mismo.

El segundo portador poroso puede contener muchos más grupos hidroxilo (o grupos silanol) en comparación con el primer portador poroso. La pérdida de calentamiento (pérdida de ignición) del segundo portador poroso puede ser, por ejemplo, no inferior al 4,5 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 17 % en peso) y en particular de aproximadamente 5 a 15 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 7 a 10 % en peso) a una temperatura de 950°C, durante 2 horas. El portador poroso que contiene silicio como el segundo portador poroso puede tener las siguientes relaciones de intensidad en un espectro de absorción de infrarrojos.

(1) Relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_0

(1-11) Relación de intensidad (I_1/I_0): aproximadamente 2,5 a 15 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 12, en particular de aproximadamente 6 a 12), preferiblemente de aproximadamente 7 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 7,3 a 9,5), y más preferiblemente de aproximadamente 7,5 a 9 (por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a 8,5)

(1-12) Relación de intensidad (I_2/I_0): aproximadamente 5 a 30 (por ejemplo, de aproximadamente 7 a 28, en particular de aproximadamente 10 a 27), preferiblemente de aproximadamente 15 a 25 (por ejemplo, de aproximadamente 19 a 23), y más preferiblemente de aproximadamente 19,5 a 22,5

La relación de intensidad (I_2/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_2/I_0): aproximadamente 5 a 15 (por ejemplo, de aproximadamente 6 a 12), y preferiblemente de aproximadamente 7 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a 9,5)

(1-13) Relación de intensidad (I_3/I_0): aproximadamente 10 a 65 (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 60), preferiblemente de aproximadamente 35 a 55 (por ejemplo, de aproximadamente 40 a 50), y más preferiblemente de aproximadamente 44 a 48

(1-14) Relación de intensidad (I_4/I_0): aproximadamente 13 a 120 (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 115), preferiblemente de aproximadamente 65 a 110 (por ejemplo, de aproximadamente 70 a 100), y más preferiblemente de aproximadamente 75 a 95 (por ejemplo, de aproximadamente 80 a 90)

La relación de intensidad (I_4/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_4/I_0): aproximadamente 13 a 30 (por ejemplo, de aproximadamente 15 a 28), preferiblemente de aproximadamente 17 a 27 (por ejemplo, de aproximadamente 18 a 25), y más preferiblemente de aproximadamente 20 a 23

(1-15) Relación de intensidad (I_5/I_0): aproximadamente 25 a 150 (por ejemplo, de aproximadamente 50 a 145), preferiblemente de aproximadamente 75 a 140 (por ejemplo, de aproximadamente 100 a 135), y más preferiblemente de aproximadamente 110 a 130

(1-16) Relación de intensidad (I_6/I_0): aproximadamente 15 a 125 (por ejemplo, de aproximadamente 30 a 120), preferiblemente de aproximadamente 50 a 115 (por ejemplo, de aproximadamente 75 a 110), y más preferiblemente de aproximadamente 95 a 110

La relación de intensidad (I_6/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_6/I_0): aproximadamente 15 a 40 (por ejemplo, de aproximadamente 17 a 37), preferiblemente de aproximadamente 20 a 35 (por ejemplo, de aproximadamente 23 a 33), y más preferiblemente de aproximadamente 25 a 33

(1-17) Relación de intensidad (I_7/I_0): aproximadamente 10 a 75 (por ejemplo, de aproximadamente 20 a 70), preferiblemente de aproximadamente 30 a 65 (por ejemplo, de aproximadamente 45 a 60), y más preferiblemente de aproximadamente 50 a 60

(1-18) Relación de intensidad (I_8/I_0): aproximadamente 8 a 65 (por ejemplo, de aproximadamente 15 a 60), preferiblemente de aproximadamente 25 a 50 (por ejemplo, de aproximadamente 28 a 45), y más preferiblemente de aproximadamente 30 a 35

5 La relación de intensidad (I_8/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_8/I_0): aproximadamente 8 a 20 (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 18), preferiblemente de aproximadamente 12 a 18 (por ejemplo, de aproximadamente 13 a 17), más preferiblemente de aproximadamente 13,5 a 16,5 (por ejemplo, de aproximadamente 14,5 a 16,5)

10 (1-19) Relación de intensidad (I_9/I_0): aproximadamente 3 a 20 (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 18), preferiblemente de aproximadamente 12 a 17 (por ejemplo, de aproximadamente 12,5 a 16), y más preferiblemente de aproximadamente 13 a 15

La relación de intensidad (I_9/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_9/I_0): aproximadamente 3 a 15 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 13), preferiblemente de aproximadamente 6 a 12, y más preferiblemente de aproximadamente 7 a 11 (por ejemplo, de aproximadamente 8 a 10)

15 (1-20) Relación de intensidad (I_{10}/I_0): aproximadamente 1 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 8), preferiblemente de aproximadamente 3 a 7 (por ejemplo, de aproximadamente 3,5 a 6,5), y más preferiblemente de aproximadamente 4 a 6 (por ejemplo, de aproximadamente 4,8 a 5,7)

La relación de intensidad (I_{10}/I_0) puede ser de la siguiente manera. Relación de intensidad (I_{10}/I_0): preferiblemente de aproximadamente 2,5 a 6,5 (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 6), más preferiblemente de aproximadamente 3,5 a 5,5 (por ejemplo, de aproximadamente 3,5 a 5), y en particular de aproximadamente 3,7 a 4,7

20 (2) Relación de intensidad respecto a la intensidad de absorción I_1

(2-11) Relación de intensidad (I_3/I_1): aproximadamente 4 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 4,5 a 10), preferiblemente de aproximadamente 5 a 8 (por ejemplo, de aproximadamente 5,5 a 7,5), y más preferiblemente 5,7 a 7 (por ejemplo, de aproximadamente 5,8 a 6,5)

25 (2-12) Relación de intensidad (I_4/I_1): aproximadamente 7 a 15, preferiblemente de aproximadamente 8 a 13 (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 13), y más preferiblemente de aproximadamente 10,5 a 12,5 (por ejemplo, de aproximadamente 10,5 a 12)

(2-13) Relación de intensidad (I_5/I_1): aproximadamente 10 a 20, preferiblemente de aproximadamente 12 a 19 (por ejemplo, de aproximadamente 13 a 18), y más preferiblemente de aproximadamente 14 a 17 (por ejemplo, de aproximadamente 15 a 16,5)

30 (2-14) Relación de intensidad (I_6/I_1): aproximadamente 8 a 18, preferiblemente de aproximadamente 10 a 16 (por ejemplo, de aproximadamente 11 a 15,5), y más preferiblemente de aproximadamente 12 a 15 (por ejemplo, de aproximadamente 12,5 a 14,5)

35 (2-15) Relación de intensidad (I_7/I_1): aproximadamente 5 a 12, preferiblemente de aproximadamente 5,5 a 10 (por ejemplo, de aproximadamente 5,5 a 8,5), y más preferiblemente de aproximadamente 6 a 8 (por ejemplo, de aproximadamente 6,5 a 7,7)

(2-16) Relación de intensidad (I_8/I_1): aproximadamente 3,2 a 8, preferiblemente de aproximadamente 3,5 a 6 (por ejemplo, de aproximadamente 3,5 a 6), y más preferiblemente de aproximadamente 3,7 a 5 (por ejemplo, de aproximadamente 3,8 a 4,8)

40 De modo incidental, estos portadores porosos que contienen silicio también pueden satisfacer al menos una de las relaciones de intensidad mencionadas anteriormente y pueden satisfacer una pluralidad de las relaciones de intensidad mencionadas anteriormente (por ejemplo, dos relaciones de intensidad tales como la relación de intensidad (I_2/I_0) y la relación de intensidad (I_3/I_0)) o todas las relaciones de intensidad mencionadas anteriormente.

45 El tamaño medio de partícula del segundo portador poroso no se limita particularmente a uno específico, y se puede seleccionar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 20 μm , y puede ser de aproximadamente 2 a 15 μm , preferiblemente de aproximadamente 3 a 10 μm , y en particular de aproximadamente 4 a 10 μm (por ejemplo, de aproximadamente 4 a 8 μm).

50 El segundo portador poroso también tiene un gran número de poros. El tamaño medio de poro del segundo portador poroso puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 30 nm, preferiblemente de aproximadamente 2 a 27 nm (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 25 nm), y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 22 nm (por ejemplo, de aproximadamente 6 a 20 nm). Por otra parte, el volumen medio de poro del segundo portador poroso puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 5 ml/g, preferiblemente de aproximadamente 0,3 a 3 ml/g, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 ml/g (por ejemplo, de aproximadamente 0,7 a 1,75 ml/g), y en particular de aproximadamente 1 a 1,7 ml/g. El área superficial específica del segundo portador poroso no se limita

particularmente a una específica, y puede ser, por ejemplo, aproximadamente 100 a 1000 m²/g (por ejemplo, de aproximadamente 200 a 800 m²/g) y preferiblemente de aproximadamente 250 a 750 m²/g (por ejemplo, de aproximadamente 300 a 700 m²/g).

5 La absorción de aceite (o absorción de aceite cantidad) del segundo portador poroso (unidad: ml/100g) puede ser, por ejemplo, aproximadamente 75 a 500 (preferiblemente de aproximadamente 90 a 400, más preferiblemente de aproximadamente 100 a 350, y en particular de aproximadamente 150 a 350 (por ejemplo, de aproximadamente 170 a 320)). El volumen de sedimentación del segundo portador poroso medido por el procedimiento estacionario (gravedad específica aparente, unidad: ml/5g) puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 120 (preferiblemente de aproximadamente 20 a 110, y más preferiblemente de aproximadamente 30 a 100).

10 El portador poroso que contiene silicio como el segundo portador poroso puede tener un grupo silanol como el primer portador poroso. Con el fin de reducir o ajustar la concentración del grupo silanol, el portador poroso que contiene silicio se puede tratar superficialmente con el agente de tratamiento superficial mencionado anteriormente como el primer portador poroso.

15 La proporción del primer portador poroso (por ejemplo, un portador poroso esférico) respecto al segundo portador poroso (por ejemplo, un portador poroso amorfo) se puede seleccionar del intervalo en el que la solubilidad del ingrediente activo no se deteriora, y la proporción [el primero/el último (proporción de peso)] es por lo general de aproximadamente 50/50 a 100/0 (por ejemplo, de aproximadamente 55/45 a 99/1), preferiblemente de aproximadamente 60/40 a 100/0 (por ejemplo, de aproximadamente 65/35 a 95/5), más preferiblemente de aproximadamente 70/30 a 100/0 (por ejemplo, de aproximadamente 75/25 a 90/10), y en particular de aproximadamente 75/25 a 100/0. El aumento de la proporción del segundo portador poroso tiende a reducir la solubilidad del ingrediente activo.

20 La cantidad del ingrediente activo soportada sobre o en el portador poroso en polvo se puede seleccionar del intervalo de aproximadamente 0,01 a 10 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 5 partes en peso) del ingrediente activo respecto a 1 parte en peso del portador poroso en polvo dependiendo de la especie del portador o ingrediente activo u otros. Por ejemplo, la cantidad del ingrediente activo puede ser de aproximadamente 0,1 a 5 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 4 partes en peso), preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 3 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a 2,5 partes en peso), más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 2 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 1,5 partes en peso), y en particular de aproximadamente 0,7 a 1,2 partes en peso, respecto a 1 parte en peso del portador poroso en polvo. La presente invención mejora notablemente la solubilidad del ingrediente activo y la biodisponibilidad. Por lo tanto, la presente invención realiza una mayor biodisponibilidad mientras se reduce la cantidad del ingrediente activo. Por ejemplo, en la dispersión sólida de la presente invención, incluso cuando la cantidad del ingrediente activo reduce aproximadamente 10 a 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 20 a 45 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 25 a 35 % en peso) en comparación con la cantidad convencional del ingrediente activo, se puede obtener la biodisponibilidad compatible con la biodisponibilidad convencional. Por otra parte, puesto que el portador poroso en polvo funciona como un excipiente, la dispersión sólida tiene también una alta moldeabilidad por compresión. Por lo tanto, la dispersión sólida realiza una preparación compacta o de pequeño tamaño, mejorando así la facilidad de dosificación y el cumplimiento del paciente.

30 La dispersión sólida puede contener no sólo el ingrediente activo mencionado anteriormente, sino también diversos componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes aditivos, componentes portadores), por ejemplo, un excipiente, un aglutinante y un desintegrante. Entre estos componentes aditivos, con el fin de controlar la mojabilidad entre el portador poroso y el ingrediente activo y el rendimiento de impregnación y la solubilidad del ingrediente activo, se prefiere utilizar al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua, un excipiente, y un tensioactivo. Con el fin de controlar la solubilidad del ingrediente activo, se puede usar un lípido. En particular, con el fin de controlar el rendimiento de impregnación del ingrediente activo en el portador poroso, la operabilidad de la impregnación, la solubilidad del ingrediente activo y otros, la dispersión sólida puede contener además al menos un componente seleccionado entre un polímero soluble en agua, un sacárido, un tensioactivo, un lípido, y otros. Estos componentes pueden estar soportados sobre el portador junto con el ingrediente activo o pueden estar soportados sobre un portador distinto del portador de la dispersión sólida. El componente aditivo es prácticamente un componente soluble en agua (particularmente, al menos un componente soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua, un sacárido y un tensioactivo). De modo incidental, el componente aditivo (particularmente, un componente aditivo soluble en agua) puede tener una baja afinidad o compatibilidad con el ingrediente activo escasamente soluble en agua (o ingrediente activo hidrófobo) y puede ser un componente que no puede disolver o dispersar el ingrediente activo en la forma de molécula o partícula fina (o puede ser un componente aditivo que no puede formar una dispersión sólida fusible que contiene el ingrediente activo disuelto o disperso a nivel de molécula o nivel de partícula fina y no sirve como matriz sólida de la dispersión sólida).

40 El polímero soluble en agua puede incluir, por ejemplo, un almidón soluble; un polisacárido tal como goma de acacia (o goma arábiga), dextrina, alginato de sodio, un ácido hialurónico, o un sulfato de condroitín sódico; un homo o copolímero de vinilpirrolidona tal como una polivinilpirrolidona (povidona) o un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona); un alcohol polivinílico; un polímero carboxivinílico (por ejemplo, CARBOPOL 934, 940, y un

- carbómero); un homo o copolímero de ácido (met)acrílico, tal como un polímero de la serie del ácido poliacrílico o un polímero de la serie del ácido polimetacrílico (por ejemplo, eudragit L, LD y S); un polímero sintético tal como un polietilenglicol (por ejemplo, un macrogol); y un éter de celulosa tal como una metilcelulosa, una carboximetilcelulosa, una carboximetilcelulosa de sodio, una carboximetilcelulosa de potasio, una hidroxietilcelulosa (HEC), una hidroxietilmetilcelulosa, una hidroxipropilcelulosa (HPC), o una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estos polímeros solubles en agua se pueden usar solos o en combinación. Entre estos polímeros solubles en agua, el preferido es un homo o copolímero de vinilpirrolidona (tal como una polivinilpirrolidona (povidona)), un polímero carboxivinílico, un homo o copolímero de ácido acrílico (tal como un polímero de la serie del ácido poliacrílico), un polietilenglicol (por ejemplo, un macrogol), un éter de celulosa (tal como una HPMC o una HPC), u otros. En particular, se prefieren una polivinilpirrolidona (povidona), un polímero carboxivinílico, un polietilenglicol (por ejemplo, macrogol), una HPMC, una HPC, y otros. La HPMC incluye HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 910 y otros. La HPC incluye una HPC que contiene aproximadamente 53 a 78 % del grupo hidroxipropoxi. Se usa prácticamente como polímero soluble en agua al menos un éter de celulosa soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en la HPMC y la HPC.
- El sacárido puede incluir, por ejemplo, un sacárido (un monosacárido o un oligosacárido tal como un disacárido) o un alcohol de azúcar tal como lactosa, azúcar blanco blanco o azúcar refinado, glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa, maltosa hidrogenada, maltitol, manitol, sorbitol, orxilitol. Estos sacáridos se pueden usar solos o en combinación. Entre estos sacáridos, se prefiere el alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol).
- El tensioactivo puede incluir un tensioactivo aniónico (por ejemplo, un ácido sulfónico o una sal del mismo tal como ácido bencenosulfónico, ácido dodecilbencenosulfónico o ácido dodecanosulfónico, un sulfato de alquilo tal como dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio (SLS) (por ejemplo, una sal de metal alcalino del ácido alquilo C₆₋₃₀ sulfónico); una sal de un éster del ácido dicarboxílico sulfoalifático (por ejemplo, un sulfosuccinato tal como laurilsulfosuccinato disódico); una sal de metal de un ácido graso de cadena larga (o altamente) tal como estearato de calcio; ácido biliar o una sal del mismo y un compuesto de ácido cólico tal como ácido cólico o ácido desoxicólico), un tensioactivo catiónico (por ejemplo, una sal de tetraalquilamonio tal como un haluro de tetraalquilamonio; cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio), un tensioactivo no iónico (por ejemplo, un éster de sacarosa de un ácido graso de cadena larga tal como palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, u oleato de sacarosa; un éster de ácido graso de cadena larga de (poli)etilenglicol tal como mono o diestearato de etilenglicol, un mono o dioleato de polietilenglicol, un mono o diestearato de polietilenglicol, o un aceite de ricino endurecido de polioxietileno; un éster de ácido graso de cadena larga de (poli)glicerina tal como monocaprilato de decaglicerina, monoestearato de monocaprilato de glicerina o monooleato de glicerina; un éster de ácido graso de cadena larga de sorbitán tal como monolaurato de sorbitán, mono a triestearato de sorbitán, o mono a trioleato de sorbitán; un éster de ácido graso de cadena larga de sorbitol correspondiente al éster de ácido graso de cadena larga de sorbitán; un éster del ácido graso de cadena larga de (poli)oxietileno de sorbitán tal como un monolaurato de polioxietilensorbitán (por ejemplo, un polisorbato), un monoestearato de polioxietilen sorbitán, un monooleato de polioxietilensorbitán o un éster de ácido graso de cadena larga de aceite de monopalma de polioxietilensorbitán; un éster de ácido graso de cadena larga de (poli)oxietilensorbitán correspondiente al éster de ácido graso de cadena larga de polioxietilensorbitán; una amida de ácido graso de cadena larga de polioxialquileo tal como una estearamida de polioxietileno; un éter de polioxietileno de alcohol superior tal como un éter laurílico de polioxietileno, un éter estearílico de polioxietileno, o un éter oleílico de polioxietileno; un polioxietileno polioxipropileno glicol), un tensioactivo anfótero (por ejemplo, un compuesto de glicina tal como dodecil-di-(aminoetil)glicina; un compuesto de betaína tal como betaína o dimetildodecilcarboxibetaína; y un derivado del ácido fosfatídico tal como lecitina), y un tensioactivo polimérico (por ejemplo, un polioxietileno polioxipropileno glicol tal como Pluronic o Poloxamer; un copolímero de óxido de polietileno-(met)acrilato; un copolímero de óxido de polietileno-epiclorohidrina; un poliéter éster amida, una poliéter amida imida y un éster de poliéter). De modo incidental, el ácido graso de cadena larga mencionado anteriormente puede incluir un ácido graso C₈₋₂₆ saturado o insaturado, y preferiblemente un ácido graso C₁₂₋₂₀ saturado o insaturado. Estos tensioactivos se pueden usar solos o en combinación.
- Entre estos tensioactivos, el preferido es un tensioactivo aniónico [por ejemplo, un alquilo C₁₀₋₂₄ sulfato de sodio tal como SLS, y sulfosuccinato] y/o un tensioactivo no iónico [por ejemplo, un éster de ácido graso C₈₋₂₆ de (poli)glicerina, un éster de ácido graso C₈₋₂₆ de sorbitán, y un éster de ácido graso de cadena larga de (poli) oxietileno sorbitán tal como un polisorbato], un polioxietileno polioxipropileno glicol tal como Pluronic o Poloxamer, y otros. De modo incidental, un polioxietileno polioxipropileno glicol como el tensioactivo polimérico se puede clasificar como el tensioactivo no iónico.
- El lípido puede incluir una cera (por ejemplo, una cera de abejas, una cera de carnauba, una manteca de cacao (o un aceite de cacao), una lanolina, una parafina y una vaselina), un éster de ácido graso de cadena larga (por ejemplo, Un éster de alquilo de un ácido graso saturado o insaturado, un éster de un ácido graso con un alcohol polihídrico (tal como un polialquileo C₂₋₄ glicol, glicerina, o un poliglicerina) (por ejemplo, una grasa y un aceite, por ejemplo, un glicérido, y un aceite endurecido (o hidrogenado) tal como un aceite de ricino endurecido), un fosfolípido, un alcohol superior (por ejemplo, un alcohol superior saturado o insaturado tal como alcohol estearílico o alcohol oleílico), un ácido graso superior (un ácido graso superior saturado o insaturado tal como ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico o ácido esteárico), un jabón metálico (por ejemplo, una sal metálica de un ácido graso tal

como una sal sódica de un ácido graso de aceite de palma, o estearato de calcio), y otros. Estos lípidos se pueden usar solos o en combinación.

De modo incidental, entre estos componentes, con el fin de mejorar la uniformidad de la dispersión sólida, es ventajoso utilizar al menos el polímero soluble en agua y/o el tensioactivo.

- 5 Las cantidades soportadas o cantidades que se van a usar de estos componentes se pueden seleccionar dependiendo de las propiedades de la dispersión sólida y la cantidad de cada uno de estos componentes se puede seleccionar por lo general en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 50 partes en peso), preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 50 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 30 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a 25 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo. La cantidad de cada componente puede ser por lo general de aproximadamente 1,5 a 20 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a 15 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo. Por otra parte, la cantidad de cada componente aditivo se puede seleccionar entre el intervalo de aproximadamente 3 a 50 partes en peso y preferiblemente de aproximadamente 5 a 30 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 7 a 25 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo. La cantidad de cada componente aditivo por lo general puede ser aproximadamente 5 a 20 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 15 partes en peso).

- De modo incidental, de acuerdo con la presente invención, no es necesario calentar y mezclar en fusión el componente aditivo y el ingrediente activo para preparar una dispersión sólida (una dispersión fusible (dispersión sólida) que tiene el ingrediente activo en forma de una molécula o partículas finas contenidas en el componente aditivo como vehículo o matriz sólida). Además, el portador poroso en polvo que comprende el primer portador poroso sirve como un excipiente para una preparación sólida, y el componente aditivo mejora la capacidad de humectabilidad e impregnación del ingrediente activo al portador poroso en polvo. Además, el portador poroso en polvo puede mejorar la solubilidad (o velocidad de disolución) y la biodisponibilidad del ingrediente activo. Por lo tanto, la cantidad del componente aditivo se puede reducir en gran medida y la forma de dosificación puede reducirse en tamaño. Un moldeo por compresión de una dispersión sólida que contiene un ácido silícico ligeramente anhídrido deteriora significativamente la solubilidad (o velocidad de disolución) del ingrediente activo a partir del producto moldeado obtenido (gránulos dimensionados o comprimidos). Por lo tanto, con el fin de mejorar la solubilidad (o velocidad de disolución), el moldeo por compresión requiere añadir una gran cantidad de un desintegrante. Por otra parte, la presente invención realiza una elevada solubilidad (o velocidad de disolución) incluso en una pequeña cantidad de un desintegrante.

- La proporción de cada componente aditivo (por ejemplo, un componente seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua, un sacárido y un tensioactivo) que se soportará sobre el portador poroso puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a 30 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 25 partes en peso), preferiblemente de aproximadamente 1 a 20 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a 20 partes en peso), y más preferiblemente de aproximadamente 2 a 15 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 2,5 a 13 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo escasamente soluble en agua. Por otra parte, la cantidad de cada componente aditivo puede ser aproximadamente 1 a 30 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 2 a 25 partes en peso), preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 20 partes en peso), y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 15 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 7 a 13 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo. Además, la cantidad total del componente aditivo (por ejemplo, el éter de celulosa soluble en agua y el tensioactivo) puede ser, por ejemplo, seleccionado entre el intervalo de aproximadamente 1 a 100 partes en peso respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo escasamente soluble en agua (por ejemplo, un componente de fenofibrato). La cantidad total por lo general puede ser aproximadamente 1 a 50 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 3 a 50 partes en peso), preferiblemente de aproximadamente 5 a 40 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 30 partes en peso), más preferiblemente de aproximadamente 10 a 40 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 30 partes en peso), y en particular de aproximadamente 10 a 25 partes en peso.

[Procedimiento para producir la dispersión sólida]

- De acuerdo con la presente invención, se puede producir una dispersión sólida que contiene el portador poroso en polvo y el ingrediente activo soportado sobre o en el portador sin tratar con un fluido supercrítico (por ejemplo, un agua supercrítica) o un fluido subcrítico (por ejemplo, un agua subcrítica). Específicamente, la dispersión sólida que contiene el portador poroso y el ingrediente activo soportado sobre o en el portador se puede producir por impregnación de un portador poroso en polvo que comprende al menos el primer portador poroso con una solución que contiene un solvente orgánico y el ingrediente activo escasamente soluble mencionado anteriormente, y retirar el solvente orgánico de la mezcla. De acuerdo con la presente invención, no es necesario preparar una dispersión fusible (dispersión sólida) que tiene el ingrediente activo disuelto o finamente disperso en el componente de matriz por termofusión del componente de matriz y el ingrediente activo y pulverizar la dispersión sólida fundida sobre el soporte. Por lo tanto, dado que el ingrediente activo no se deteriora térmicamente, la presente invención es aplicable a una amplia gama de ingredientes activos y puede mejorar la solubilidad (o velocidad de disolución) y la biodisponibilidad del ingrediente activo de manera fácil y eficiente.

El solvente orgánico no está particularmente limitado a uno específico, siempre y cuando el ingrediente activo escasamente soluble (y un componente tal como el polímero soluble en agua mencionado anteriormente) sea soluble en el solvente. El solvente orgánico puede incluir, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol), un éster (por ejemplo, acetato de etilo y acetato de butilo), una cetona (por ejemplo acetona, etil metil cetona y metilisobutilcetona), un éter (por ejemplo un éter de cadena tal como éter etílico o éter propílico y un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano), un cellosolve (por ejemplo, etil cellosolve), un acetato de cellosolve, un carbitol (por ejemplo, metilcarbitol), un hidrocarburo (por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, un hidrocarburo alicíclico tal como ciclohexano, y un hidrocarburo aromático tal como tolueno), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo cloruro de metileno), dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, un nitrilo, y una amida. Estos solventes orgánicos se pueden usar solos o en combinación. De modo incidental, si es necesario, se puede usar agua en combinación con el solvente orgánico siempre y cuando el ingrediente activo se pueda disolver en el solvente. El etanol, isopropanol, acetona u otros se emplean prácticamente como solvente orgánico.

La concentración del ingrediente activo en la solución que contiene el solvente orgánico puede ser de aproximadamente 1 a 50 % en peso/volumen, preferiblemente de aproximadamente 5 a 30 % en peso/volumen (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 25 % en peso/volumen), y más preferiblemente de aproximadamente 7 a 20 % en peso/volumen (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 15 % en peso/volumen) en términos de un contenido sólido. Por otra parte, la solución que contiene el ingrediente activo escasamente soluble y el solvente orgánico por lo general está en forma líquida a una temperatura ambiente (una temperatura de 15 a 25°C), preferiblemente una temperatura de 10°C, más preferiblemente una temperatura de 5°C, y particularmente una temperatura de 0 °C.

De acuerdo con la presente invención, puesto que el portador poroso se impregna con la solución que contiene el ingrediente activo y el componente aditivo y el solvente orgánico, el ingrediente activo y el componente aditivo pueden permear uniformemente (o penetrar) el portador poroso a una región profunda sin estar soportado desproporcionadamente sobre la superficie del portador poroso, y se puede soportar uniformemente por todo el portador poroso. El uso de la solución que contiene el componente aditivo (por ejemplo, al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polímero soluble en agua, un sacárido y un tensioactivo) y el solvente orgánico puede mejorar la propiedad de permeación (o penetración) o el rendimiento de impregnación del ingrediente activo escasamente soluble en el portador poroso.

En la etapa de impregnación, es suficiente poner en contacto la solución que contiene el solvente orgánico y el ingrediente activo escasamente soluble en contacto con el portador poroso en polvo. La solución se puede aplicar al portador poroso por pulverización o similares. En casos prácticos, el portador poroso se deja reposar en la solución en condición de agitación o estacionaria para la impregnación, o la solución y el portador poroso se mezclan juntos para impregnación. El portador poroso en polvo está prácticamente impregnado con la solución que contiene el solvente orgánico a temperatura ambiente sumergiendo el portador poroso en polvo en la solución. Mediante el contacto del ingrediente activo con el portador, el ingrediente activo en el solvente orgánico penetra en los poros del portador poroso y se soporta sobre o en el portador poroso. De modo incidental, la mayor parte del ingrediente activo parece entrar en los poros del portador poroso o ser adsorbido en los poros del portador poroso.

La operación de impregnación se lleva a cabo habitualmente bajo una presión atmosférica. Si es necesario, la operación se puede realizar bajo una presión reducida o una presión aplicada. Por otra parte, la operación de impregnación se puede llevar a cabo a una temperatura por debajo del punto de ebullición del solvente orgánico y se lleva a cabo usualmente a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C, preferiblemente de aproximadamente 5 a 35 °C (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 30 °C), y más preferiblemente de aproximadamente 15 a 25°C. La operación de impregnación se puede llevar a cabo a una temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 35 °C, preferiblemente de aproximadamente 15 a 30 °C, y en particular de aproximadamente 15 a 25 °C). La operación de impregnación se puede realizar opcionalmente bajo calentamiento o elevación de temperatura. Además, si es necesario, el portador poroso impregnado con el ingrediente activo se puede separar por un procedimiento tal como una filtración o una centrifugación y lavado.

Al secar la mezcla (la mezcla que contiene el portador poroso en polvo impregnado con el ingrediente activo) para eliminar el solvente orgánico, se obtiene una dispersión sólida. Es decir, el solvente orgánico residual se puede eliminar del portador poroso en polvo para dar una dispersión (dispersión sólida) que tiene el ingrediente activo disperso en el portador poroso. El ingrediente activo por lo general se dispersa y soporta uniformemente sobre el portador poroso. De acuerdo con la presente invención, puesto que el portador poroso se impregna con la solución que contiene el solvente orgánico sin pulverizar una dispersión sólida fundida que contiene la matriz fusible y el ingrediente activo en el portador poroso, el ingrediente activo y el componente aditivo suelen estar soportados a lo largo del portador poroso. La eliminación del solvente orgánico se puede realizar por un procedimiento convencional, por ejemplo, un procedimiento de secado (secado al aire, secado al calor). El secado se puede llevar a cabo bajo una presión atmosférica o una presión reducida.

De modo incidental, cuando se elimina el solvente mediante liofilización o secado por pulverización de una mezcla del portador poroso en polvo y la solución que contiene el ingrediente activo y el solvente orgánico, la dispersión sólida se puede producir eficientemente. En particular, el secado por pulverización de la mezcla del portador poroso en polvo y la solución que contiene el ingrediente activo y el solvente orgánico produce una dispersión sólida uniforme u homogénea de manera eficiente. La liofilización o secado por pulverización se puede realizar mediante

una técnica convencional. Por ejemplo, el secado por pulverización se puede llevar a cabo pulverizando la mezcla en una corriente atmosférica (o aire) para secar la mezcla mediante una corriente caliente (o aire) y/o una corriente caliente (o aire).

La dispersión sólida de la presente invención no se limita particularmente a una específica, siempre y cuando la dispersión sólida contenga el portador poroso y el ingrediente activo soportado sobre o en el portador con impregnación; y la dispersión sólida puede ser una mezcla del ingrediente activo y del portador poroso. El ingrediente activo se dispersa usualmente en y se soporta uniformemente sobre o en el portador poroso. En particular, dado que el ingrediente activo se dispersa en el estado en que el ingrediente activo se incorpora en los poros del portador poroso, la solubilidad (o velocidad de disolución) del ingrediente activo se puede mejorar notablemente. De acuerdo con lo anterior, incluso cuando se reduce la cantidad del ingrediente activo, se puede mejorar la biodisponibilidad del ingrediente.

La dispersión sólida de la presente invención solo se puede usar como un producto farmacéutico. Dado que la dispersión sólida tiene una excelente moldeabilidad por compresión, la dispersión sólida se puede someter a un moldeo por compresión, trituración y dimensionamiento para dar gránulos, o se puede comprimir para producir comprimidos. La dispersión sólida de la presente invención se usa prácticamente como una composición farmacéutica (tal como una preparación sólida) en combinación con un portador o aditivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, el portador o aditivo del ejemplo anterior).

[Composición farmacéutica y procedimiento para producir una composición farmacéutica]

La composición farmacéutica de la presente invención no se limita particularmente a una específica, siempre y cuando la composición contenga la dispersión sólida que contiene el portador poroso en polvo que comprende el primer portador poroso y el ingrediente activo escasamente soluble en agua soportado sobre el portador poroso en polvo. La composición farmacéutica puede contener una pluralidad de ingredientes activos. Al menos un ingrediente activo de la pluralidad de ingredientes activos es escasamente (o un poco) soluble en agua. Estos ingredientes activos pueden comprender una pluralidad de ingredientes activos escasamente solubles en agua o pueden contener un ingrediente activo soluble en agua. Por otra parte, todos estos ingredientes activos pueden estar soportados sobre un único portador poroso (el primer portador poroso), o estos ingredientes activos se pueden soportar independientemente sobre una pluralidad de portadores porosos en polvo (una pluralidad de portadores porosos que comprenden al menos el primer portador poroso). En este último caso, no es esencialmente necesario que todos estos portadores porosos sean el portador poroso en polvo específico mencionado anteriormente usado en la presente invención. Por otra parte, la totalidad o parte de los ingredientes activos pueden estar soportados sobre el portador poroso en polvo. La composición farmacéutica puede contener otro o más ingrediente(s) activo(s), que no está(n) soportado(s) en el portador poroso, en diversas formas.

Además, con respecto a la composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo de dosis más alta y el ingrediente activo de dosis baja, el ingrediente activo de dosis más baja (por ejemplo, el ingrediente activo escasamente soluble en agua) puede estar soportado sobre el portador poroso. Es preferible que al menos el ingrediente activo de dosis más alta esté soportado sobre el portador poroso (el portador poroso en polvo que comprende al menos el primer portador poroso, particularmente el primer portador poroso). En particular, es preferible que un ingrediente activo escasamente soluble en agua se administre con una dosis más alta que sea soportado sobre el portador poroso (el portador poroso en polvo que comprende al menos el primer portador poroso, particularmente el primer portador poroso). Por ejemplo, cuando se usa en combinación un ingrediente activo escasamente soluble en agua que se va a administrar con una dosis más alta y un ingrediente activo escasamente soluble en agua que se va a administrar con una dosis más baja, es preferible que al menos el ingrediente activo que se administra con una dosis más alta se soportado en el primer portador poroso. Más específicamente, una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, un compuesto de fibrato (por ejemplo, fenofibrato) y un compuesto de la serie de estatinas (por ejemplo, pitavastatina o pitavastatina cálcica) entre agentes hipolipidémicos, comprende preferiblemente una dispersión sólida que tiene al menos el compuesto de fibrato soportado sobre el portador poroso en polvo. En la preparación, el compuesto de la serie de estatinas puede estar soportado sobre el portador poroso, o la composición farmacéutica puede contener el compuesto de la serie de estatinas en una forma aislada de la dispersión sólida (en una forma tal como una mezcla o una preparación).

De modo incidental, con respecto a una preparación que contiene una dispersión sólida que tiene un portador poroso (particularmente el primer portador poroso) y un ingrediente activo de dosis más alta soportado sobre el portador poroso, y un ingrediente activo de dosis más baja (en particular, un ingrediente activo que no se soporta sobre el portador poroso), el ingrediente activo de dosis más baja se puede adicionar en diversas etapas para producir la composición farmacéutica. Por ejemplo, cuando los comprimidos se producen mediante una compresión del comprimido después de preparar los gránulos que contienen la dispersión sólida, el ingrediente activo de dosis más baja se puede adicionar en el procedimiento de la granulación o adicionarse a los gránulos resultantes antes de la compresión del comprimido.

El ingrediente activo de dosis más baja puede incluir un agente para tratar la angina, un agente para tratar la hipertensión, un agente para tratar la hipotensión, un agente antiobesidad, un agente para tratar la insuficiencia cardíaca, un agente para tratar el infarto de miocardio, un agente antiarrítmico, un agente diabético, un agente para

- tratar la complicación diabética, un agente para tratar la úlcera péptica, un febrífugo, un analgésico, un antiflogístico, un estomacal, un digestivo, un antiácido, un antiemético, un expectorante antitusivo, un agente para tratar el asma bronquial, un agente para tratar el estreñimiento, un agente para tratar la diarrea (o un antidiarreico), un agente para tratar la enfermedad hepática, un agente para tratar el tracto biliar y el sistema del bazo, un agente para tratar las hemorroides, un agente para tratar la enfermedad tiroidea, un agente para tratar la hiperlituria, un agente para tratar el reumatismo (o un antirreumático), un antibiótico, un antidepresivo, un agente antialérgico, un agente antituberculoso, un agente para tratar la prostatomegalia, un agente para tratar la osteoporosis, un agente para tratar la enfermedad de Alzheimer, y otros.
- 5 El agente hipolipidémico puede incluir un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, un compuesto de la serie de estatinas tal como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, cerivastatina, itavastatina, pravastatina, fluvastatina o una sal del mismo (por ejemplo, una sal de sodio y una sal de calcio), e inhibidor del transportador de colesterol del intestino delgado (por ejemplo, ezetimiba).
- 10 El agente para tratar la hipertensión puede incluir, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, imidapril, quinapril, temocapril, cilazapril, trandolapril, lisinopril o una sal de los mismos), un antagonista de la angiotensina II (Por ejemplo, candesartán cilexetilo, losartán, valsartán, telmisartán, olmesartán medoxomilo, o una sal de los mismos), un antagonista del calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipino, nicardipino, amlodipino, efonidipino, o una sal de los mismos), clorhidrato de clonidina y clorhidrato de bunazosina.
- 15 El agente antiobesidad puede incluir, por ejemplo, un agente central antiobesidad (por ejemplo, mazindol).
- 20 El agente para tratar la insuficiencia cardíaca puede incluir, por ejemplo, un compuesto de la serie de tiazidas (por ejemplo, triclórometiazida e hidrocólorotiazida), un compuesto de la serie no tiazídica (por ejemplo, tripamida), un compuesto de la serie del antagonista de aldosterona (por ejemplo, espironolactona), un compuesto de la serie clorobencenosulfonamida (por ejemplo, mefrusida e indapamida), azosemida, nitrato de isosorbida, piretanida y bumetanida.
- 25 El agente para tratar el infarto de miocardio puede incluir, por ejemplo, una warfarina (por ejemplo, potasio con warfarina), un agente antitrombina (por ejemplo, aragatroban) y un inhibidor de agregado plaquetario (por ejemplo, icosapentato de etilo, beraprost sódico, aspirina y clipidogrel sulfato).
- 30 El agente diabético puede incluir, por ejemplo, una preparación de insulina, un inhibidor de la α -glucosidasa (voglibosa y miglitol), un secretagogo de insulina (por ejemplo, tolbutamida, glibenglamida, gliclazida y glimepirida) y un agente de mejora de la resistencia a la insulina (Por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona).
- El agente para tratar la complicación diabética puede incluir, por ejemplo, un captador de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico) y un vasodilatador cerebral (por ejemplo, tiaprida).
- El agente para tratar la úlcera péptica puede incluir, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol y lansoprazol), y un agente potenciador del factor defensivo (por ejemplo, metoclopramida).
- 35 El agente para tratar el reumatismo puede incluir, por ejemplo, un inmunosupresor (por ejemplo, leflunomida y metotrexato) y auranofina.
- El agente antialérgico puede incluir, por ejemplo, un antihistamínico (por ejemplo, fumarato de clemastina, loratadina, mequitazina, ebastina, oxatomida y besilato de bepotastina).
- 40 Además, cuando la composición farmacéutica contiene una pluralidad de ingredientes activos, la forma (o estado) de la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, ya sea una preparación única o una preparación de kit. Por ejemplo, la composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, un compuesto de fibrato (por ejemplo, fenofibrato) y un compuesto de la serie de estatinas (por ejemplo, pitavastatina) entre agentes hipolipidémicos puede estar en la forma de que al menos el compuesto de fibrato esté soportado sobre el portador poroso en polvo, por ejemplo, (a)
- 45 una composición farmacéutica única (preparación) que contiene el compuesto de la serie de estatinas y una dispersión sólida que tiene el compuesto de fibrato soportado sobre el portador poroso en polvo, (b) una composición farmacéutica (preparación) que contiene una dispersión sólida que tiene tanto el compuesto de fibrato y el compuesto de la serie de estatinas soportado sobre el portador poroso en polvo, y (c) una composición farmacéutica en forma de kit (kit de preparación) que comprende una preparación que contiene una dispersión sólida que tiene el compuesto de fibrato soportado sobre el portador poroso en polvo y una preparación que contiene el
- 50 compuesto de la serie de la estatina.
- En la composición farmacéutica, la forma de dosificación no está particularmente limitada a una preparación específica y puede ser una preparación semisólida (por ejemplo, cremas, gelatinas, preparaciones similares a gomitas, ungüentos y geles), una preparación líquida (por ejemplo, suspensiones, emulsiones y jarabe). La forma de dosificación es usualmente una preparación sólida (por ejemplo, preparaciones en polvo, polvos, preparaciones
- 55 granuladas (gránulos, gránulos finos (o microfinos) o similares), preparaciones esféricas o esferoidales, pastillas, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral, comprimidos medicinales,

comprimidos masticables y otros), cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes secos, supositorios, preparaciones en forma de película y preparaciones en forma de hojas) en casos prácticos. De modo incidental, las cápsulas pueden ser una cápsula llena con un líquido (por ejemplo, una cápsula blanda) o una cápsula llena con una preparación sólida (tal como dispersión sólida o gránulos). Por otra parte, las preparaciones en polvo y/o las preparaciones líquidas se pueden usar en forma de inyecciones, pulverizaciones o aerosoles. Además, la preparación puede ser una forma de dosificación oral o una forma de dosificación parenteral (por ejemplo, soluciones oftálmicas, colunarios, inhalantes y emplastos y adhesivos sensibles a la presión (tales como cataplasmas)). Además, la preparación puede ser administración tópica o local (por ejemplo, supositorios). Si es necesario, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una preparación de liberación rápida o una preparación de liberación sostenida. La preparación de la presente invención es usualmente una preparación sólida para administración oral, por ejemplo, polvos, comprimidos (por ejemplo, comprimidos no revestidos), gránulos, preparaciones esféricas o esferoidales, cápsulas y preparaciones similares a películas, preferiblemente comprimidos, gránulos y cápsulas.

El portador se puede seleccionar, dependiendo de la forma (forma de dosificación), la ruta de administración, la aplicación y otras de la composición farmacéutica (o preparación), a partir de diversos componentes (por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y un agente de recubrimiento) enumerados Japanese Pharmacopoeia, y otras publicaciones tales como (1) Handbook of Pharmaceutical Excipients (Maruzen Company, Ltd., (1989)), (2) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2000 (Yakuji Nippo Ltd., issued March, 2002), (3) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2005 (Yakuji Nippo Ltd., issued May, 2005), (4) Pharmaceutics, revised fifth edition (Nankodo, Co., Ltd. (1997)), y (5) Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 (Yakuji Nippo Ltd., issued August, 2003). El portador o aditivo para la composición farmacéutica (en particular, la preparación sólida) es prácticamente al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un excipiente, un aglutinante y un desintegrante. Se puede usar un aditivo tal como un lípido.

En particular, la dispersión sólida de la presente invención no deteriora la solubilidad (o velocidad de disolución) del ingrediente activo incluso por moldeo por compresión. Más específicamente, por ejemplo, cuando se moldea por compresión una dispersión sólida preparada usando un ácido silícico ligeramente anhidro (por ejemplo, "SYLSIA 350") en un producto moldeado (gránulos dimensionados o comprimidos), el producto moldeado deteriora notablemente la solubilidad del ingrediente activo. Por otra parte, un producto moldeado por compresión de la dispersión sólida de la presente invención puede mejorar notablemente la solubilidad del ingrediente activo. Por lo tanto, la presente invención se aplica ventajosamente a una composición farmacéutica que contiene un componente normalmente sometido a una etapa de moldeo por compresión, por ejemplo, al menos un portador o componente aditivo seleccionado del grupo que consiste en un excipiente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante. Es decir, la presente invención se aplica ventajosamente a una preparación sólida en la que la dispersión sólida está moldeada por compresión.

El excipiente puede incluir un sacárido o un alcohol de azúcar tal como lactosa, azúcar blanco o azúcar refinado, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol, o xilitol; un almidón tal como un almidón de maíz o un almidón de patata; un polisacárido tal como una celulosa cristalina (que incluye una celulosa microcristalina); un dióxido de silicio o un silicato tal como un anhídrido silícico ligero o un silicato de aluminio sintético; un fosfato tal como fosfato de calcio dibásico anhidro; y otros.

El aglutinante puede incluir un almidón soluble en agua tal como un almidón pregelatinizado o un almidón parcialmente pregelatinizado; un polisacárido tal como agar, goma acacia (o goma arábiga), dextrina, alginato de sodio, una goma de tragacanto, una goma de xantano, un ácido hialurónico, pectina, o un sulfato de condroitina de sodio; un polímero sintético tal como una polivinilpirrolidona, un alcohol polivinílico, un polímero carboxivinílico, un polímero de la serie del ácido poliacrílico, un ácido poliláctico o un polietilenglicol; un éter de celulosa tal como una metilcelulosa, una etilcelulosa, una carboximetilcelulosa, una carboximetilcelulosa de sodio, una hidroxietilcelulosa, una hidroxipropilcelulosa o una hidroxipropilmetilcelulosa; y otros.

El desintegrante puede incluir carbonato de calcio, una carboximetilcelulosa o una sal del mismo (por ejemplo, una carmelosa, una carmelosa sódica y una carmelosa cálcica, una croscarmelosa de sodio), una polivinilpirrolidona (por ejemplo, una polivinilpirrolidona y una polivinilpirrolidona reticulada (povidona reticulada)), una hidroxipropil celulosa de baja sustitución, un glicolato de almidón de sodio y otros.

El lípido puede incluir la cera de ejemplo anterior, éster de ácido graso de cadena larga, alcohol superior, fosfolípido, ácido graso superior, jabón metálico y otros.

Los portadores (o aditivos) se pueden usar solos o en combinación. La proporción del portador (o aditivo) no está particularmente limitada a una cantidad específica y puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 500 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a 300 partes en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a 250 partes en peso (por ejemplo, de aproximadamente 25 a 200 partes en peso) respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo.

El lubricante puede incluir, por ejemplo, un talco, estearato de magnesio, estearato de calcio y un polietilenglicol 6000.

Por otra parte, el aditivo puede incluir un agente desintegrante, un agente antioxidante o un antioxidante, un tensioactivo, un emulsionante, un agente dispersante, un agente de suspensión, un auxiliar de disolución, un espesante (por ejemplo, un polímero soluble en agua tal como un polímero de carboxivinilo, un alcohol polivinílico o una gelatina y un éter de celulosa tal como una carboximetilcelulosa), un agente de ajuste del pH o una solución reguladora (por ejemplo, una solución reguladora de ácido cítrico-citrato de sodio), un agente antiséptico o un conservante (por ejemplo, un parabeno tal como metil parabeno o butilparabeno), un fungicida o un agente antibacteriano (por ejemplo, un compuesto de ácido benzoico tal como benzoato de sodio), un agente antiestático, un corrector o un agente enmascarante (por ejemplo, un agente edulcorante), un colorante (un colorante y un pigmento tal como colcothar), un desodorante o un perfume (por ejemplo, una sustancia aromática), un algefaciente, un agente antiespumante y otros. Estos aditivos también se pueden usar solos o en combinación.

La preparación sólida se puede recubrir con un agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento puede incluir, por ejemplo, un sacárido o un azúcar, un derivado de celulosa tal como una etilcelulosa o una hidroxietilcelulosa, un polioxietilenglicol, un componente entérico (por ejemplo, un acetato ftalato de celulosa, un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de metil metacrilato-ácido (met)acrilico y eudragit (un copolímero de ácido metacrilico-ácido acrilico)) y un componente gástrico soluble (por ejemplo, un polímero que contiene un componente básico tal como un dialquilaminoalquil (met) acrilato (por ejemplo, eudragit)).

Las formulaciones representativas (unidad: mg) para una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica (por ejemplo, una preparación sólida tal como comprimidos) que contiene al menos el compuesto de fibrato (en particular, fenofibrato o un ácido libre o metabolito activo del mismo) como un ingrediente activo son de la siguiente manera. De modo incidental, dado que el portador poroso también sirve como un excipiente y el polímero soluble en agua puede servir como un aglutinante, no se necesita esencialmente un excipiente y/o aglutinante adicional.

[Tabla 1]

Tabla 1

	Intervalo	Intervalo preferible	Intervalo más preferible	Intervalo particularmente preferible
Cantidad total de ingredientes activos	20 a 100	30 a 80	35 a 70	40 a 60
Fibrato/Otros ingredientes activos (proporción de peso)	60/40 a 100/0	70/30 a 100/0	75/25 a 100/0	80/20 a 100/0
Ingrediente activo/portador poroso (proporción de peso)	0,01/1 a 5/1	0,2/1 a 4/1	0,3/1 a 2,5/1	0,5/1 a 2/1
Cantidad total de portadores porosos	20 a 100	30 a 80	40 a 70	45 a 60
Primer portador poroso/Segundo portador poroso (proporción de peso)	50/50 a 100/0	60/40 a 100/0	70/30 a 100/0	75/25 a 100/0
Componente aditivo/ingrediente activo (proporción de peso)	0,01/1 a 1/1	0,03/1 a 0,5/1	0,05/1 a 0,3/1	0,05/1 a 0,2/1
Polímero soluble en agua	0 a 30	3 a 25	5 a 20	7 a 15
Tensioactivo	0 a 30	0,5 a 25	1 a 20	1,5 a 15
Desintegrante	10 a 100	20 a 80	30 a 70	40 a 60
Excipiente	0 a 100	0 a 70	0 a 50	0 a 30
Aglutinante	0 a 50	0 a 40	0 a 30	0 a 20
Lubricante	0 a 5	0,3 a 4	0,5 a 3,5	1 a 3

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar utilizando una dispersión sólida que contiene un ingrediente activo, y un portador o componente aditivo (un componente farmacéuticamente aceptable para una preparación) y, si es necesario, otro aditivo y similares con un procedimiento convencional (Por ejemplo, un procedimiento de producción descrito en Japanese Pharmacopoeia 15th edition u otro procedimiento de acuerdo con el procedimiento de producción). La preparación sólida se puede producir, por ejemplo, utilizando un portador o componente aditivo (por ejemplo, al menos un portador o aditivo seleccionado del grupo que consiste en un aglutinante, un excipiente y un desintegrante) junto con una dispersión sólida que contiene ingrediente activo. Por

ejemplo, los gránulos se pueden preparar granulando la dispersión sólida que contiene el ingrediente activo y el portador o componente aditivo (un componente farmacéuticamente aceptable para una preparación) mediante granulación por extrusión, granulación por pulverización u otros medios y, si es necesario, dimensionar o tamizar el gránulo resultante. Los comprimidos se pueden producir mezclando el producto granulado y el portador o componente aditivo y/o el aditivo si es necesario, y moldeando por compresión la mezcla resultante. Por otra parte, si es necesario, la preparación moldeada por compresión se puede recubrir. Las cápsulas se pueden preparar relleno de gránulos en una cápsula.

De modo incidental, como se describe anteriormente, la dispersión sólida de la presente invención tiene una excelente moldeabilidad por compresión. Por lo tanto, la dispersión sólida es apropiada para producir una composición farmacéutica mediante una etapa para al menos comprimir la dispersión sólida. Por ejemplo, se pueden obtener gránulos sometiendo la dispersión sólida y, si es necesario, el componente aditivo (por ejemplo, un excipiente) a un moldeo por compresión, trituración y dimensionamiento del producto moldeado resultante. Los comprimidos se pueden producir sometiendo una mezcla de la dispersión sólida y el componente aditivo a un moldeo por compresión (una compresión de comprimidos). Los comprimidos se pueden producir sometiendo una mezcla de los gránulos y el componente aditivo a un moldeo por compresión (una compresión de comprimidos).

La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para animales no humanos y usualmente se aplica para seres humanos. El contenido del ingrediente activo en la preparación, la cantidad que se va a administrar (o dosis) de la preparación, y la programación de administración se pueden seleccionar adecuadamente de acuerdo con la especie del ingrediente activo, el sujeto que se va a administrar, la edad, el peso corporal, el sexo y el estado (por ejemplo, un estado de funcionamiento y la condición de una enfermedad) del sujeto, la duración (o período o programa) de administración, la forma de dosificación, el procedimiento (o ruta) de administración, y otros. El contenido del ingrediente activo en la preparación puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 80 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 70 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 50 % en peso) en términos de un contenido de sólidos respecto a la cantidad total de la preparación. Más específicamente, el contenido del compuesto de fibrato en la preparación puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 90 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a 80 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a 70 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 15 a 50 % en peso). Por otra parte, la dosis del compuesto de fibrato puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 a 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a 300 mg (por ejemplo, de aproximadamente 10 a 250 mg), y más preferiblemente de aproximadamente 30 a 200 mg (por ejemplo, 50 a 150 mg) para un ser humano adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) por día. La dosis del compuesto de la serie de estatinas puede ser de aproximadamente 0.1 a 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 40 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 a 30 mg (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 10 mg) para un ser humano adulto por día. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar una vez al día, o dos o más veces (por ejemplo, de aproximadamente dos veces a cinco veces) por día.

Ejemplos

En lo que sigue, los siguientes ejemplos pretenden describir esta invención con más detalle y no deben interpretarse en absoluto como que definen el alcance de la invención.

Ejemplos 1 a 7

[Preparaciones de dispersión sólida y comprimido]

Se disolvieron fenofibrato (5 g), laurilsulfato de sodio (SLS, 0,5 g) e hidroxipropil metil celulosa 2910 (HPMC 2910, 0,5 g) en una mezcla etanol/acetona (relación en volumen de 1:1) para preparar 50 ml de una solución (que tiene una forma de solución a temperaturas de 10°C y 0°C).

Se adicionaron un dióxido de silicio hidratado esférico (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLOSPHERE C-1510") como el primer portador poroso y un ácido de silicio amorfo ligero anhidro (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLYSIA350") como un portador poroso que contiene silicio a la solución resultante en una proporción mostrada en la siguiente Tabla 2, y la mezcla resultante se agitó.

[Tabla 2]

Tabla 2							
	Ejemplos						
	1	2	3	4	5	6	7
Primer portador poroso	5 g	6 g	7,5 g	5 g	5 g	5 g	3 g
Segundo portador poroso	-	-	-	0,5 g	1 g	1,5 g	1,5 g

De modo incidental, las propiedades del primer portador poroso esférico y del segundo portador poroso amorfo se muestran a continuación.

[Primer portador poroso: "SYLOSPHERE C-1510"]

Pérdida de peso por calentamiento (950 °C, 2 horas): no más de 2,5 % en peso

5 Espectro de absorción de infrarrojos:

Las relaciones de intensidad fueron las siguientes, donde I_0 es una intensidad de absorción a un número de onda de 3800 cm^{-1} , I_1 es la de 3650 cm^{-1} , I_2 es la de 3600 cm^{-1} , I_3 es la de 3550 cm^{-1} , I_4 es la de 3500 cm^{-1} , I_5 es la de 3450 cm^{-1} , I_6 es la de 3400 cm^{-1} , I_7 es la de 3350 cm^{-1} , I_8 es la de 3300 cm^{-1} , I_9 es la de 3200 cm^{-1} , y I_{10} es la de 3100 cm^{-1} .

(1) $I_1/I_0=5,7$, $I_2/I_0=13,2$, $I_3/I_0=27,5$, $I_4/I_0=47,0$, $I_5/I_0=61,3$, $I_6/I_0=49,8$, $I_7/I_0=28,2$, $I_8/I_0=16,0$, $I_9/I_0=6,3$, $I_{10}/I_0=1,9$

10 (en algunos casos, $I_2/I_0=3,7$, $I_4/I_0=7,2$, $I_6/I_0=7,5$, $I_8/I_0=4,3$, $I_9/I_0=2,8$, $I_{10}/I_0=1,6$)

(2) $I_3/I_1=4,8$, $I_4/I_1=8,3$, $I_5/I_1=10,8$, $I_6/I_1=8,7$, $I_7/I_1=4,9$, $I_8/I_1=2,8$

Tamaño de partícula medio: aproximadamente $10\text{ }\mu\text{m}$, tamaño medio de poro: 17 nm , volumen de poro (unidad: ml/g): $1,5$, área superficial específica (unidad: m^2/g): 520 , y absorción de aceite (unidad: $\text{ml}/100\text{g}$): 250

La Fig. 1 representa un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso "SYLOSPHERE C-1510".

15 [Segundo portador poroso amorfo: "SYLYSIA 350"]

Pérdida de calor por calentamiento (950°C , 2 horas): 5% en peso

Espectro de absorción de infrarrojos:

(1) $I_1/I_0=7,8$, $I_2/I_0=20,9$, $I_3/I_0=46,4$, $I_4/I_0=86,8$, $I_5/I_0=124,8$, $I_6/I_0=102,3$, $I_7/I_0=55,9$, $I_8/I_0=33,4$, $I_9/I_0=14,5$, $I_{10}/I_0=5,3$

(en algunos casos, $I_2/I_0=8,5$, $I_4/I_0=21,3$, $I_6/I_0=28,0$, $I_8/I_0=15,4$, $I_9/I_0=8,9$, $I_{10}/I_0=4,2$)

20 (2) $I_3/I_1=6,0$, $I_4/I_1=11,2$, $I_5/I_1=15,7$, $I_6/I_1=13,2$, $I_7/I_1=7,2$, $I_8/I_1=4,3$

Tamaño de partícula medio: aproximadamente $3,9\text{ }\mu\text{m}$, tamaño medio de poro: 21 nm , volumen de poro (unidad: ml/g): $1,7$, área superficial específica (unidad: m^2/g): 300 , y absorción de aceite (unidad: $\text{ml}/100\text{ g}$): 310

La Fig. 2 representa un espectro de absorción de infrarrojos del segundo portador poroso amorfo "SYLYSIA 350".

25 La suspensión resultante se secó por pulverización usando un secador por pulverización ("GS31" fabricado por Yamato Scientific Co., Ltd.) a $80\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno para dar un polvo de dispersión sólida. El polvo de dispersión sólida resultante y un desintegrante (crosarmelosa de sodio) se pesaron y se mezclaron en un mortero, y después se comprimieron a 50 kN para dar un comprimido voluminoso. Se trituró el comprimido voluminoso y se pasó a través de un tamiz que tenía una abertura de $710\text{ }\mu\text{m}$ para dar un gránulo. Se adicionó un lubricante (estearato de magnesio) y se mezcló con el gránulo resultante, y la mezcla se comprimió a 5 kN para moldear un comprimido. El contenido del fenofibrato en el comprimido se midió usando una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y se determinó como aproximadamente 48 mg por comprimido. La formulación de la preparación (proporción de cada componente: partes en peso) se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

	Tabla 3						
	Ejemplos						
	1	2	3	4	5	6	7
Fenofibrato	48	48	48	48	48	48	48
Primer portador poroso	48	57,6	72	48	48	48	28,8
Segundo portador poroso	0	0	0	4,8	9,6	14,4	14,4
SLS	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
HPMC2910	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8

Desintegrante	48	48	48	48	48	48	48
Lubricante	2	2	2	2	2	2	2
Total	155,6	165,2	179,6	160,4	165,2	170,0	150,8

Preparación del control

Se usó como control una preparación pulverizada de fenofibrato (LIPIDIL (marca comercial registrada) Cápsula 67 fabricada por ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.), que se ha obtenido por pulverización conjunta de fenofibrato y un tensioactivo y contenía 67 mg de fenofibrato.

5 [Ensayo de disolución]

Para los ejemplos 1 a 7 y la preparación de control, se realizó un ensayo de disolución (n=1 a 3) bajo las siguientes condiciones por un procedimiento de paletas, y se obtuvieron los resultados mostrados en la Fig. 3.

Eluyente: agua (que contiene 1,0 % en peso de polisorbato 80)

Número de revoluciones: 50 revoluciones por minuto

- 10 Como puede verse en la Fig. 3, cada comprimido de los ejemplos 1 a 7 tenía una solubilidad más alta a pesar de un contenido más bajo del ingrediente activo en comparación con la preparación de control.

[Absorbabilidad]

- 15 Los perros (beagle macho, de 21 a 24 meses de edad) se mantuvieron en ayunas durante la noche y se alimentaron durante 30 minutos. Después de aproximadamente 15 minutos, se administraron oralmente el comprimido del ejemplo 3 y 30 ml de agua a un primer grupo, y la preparación de control y 30 ml de agua se administraron oralmente a un segundo grupo. Después de la administración, se dejó que cada perro tomara libremente agua. Antes de la administración, después de la administración, y de 0,5 a 25 horas (0,5 horas, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas) después de la administración, se recogió sangre (aproximadamente 1 ml) de la vena delantera y femoral izquierda de cada perro. La sangre se sometió a una
- 20 operación de extracción y luego se analizó utilizando un LC/MS/MS (tipo de aparato: parte LC: HP1100 fabricado por Agilent Technologies, parte MS: QuattroII fabricado por Micromass) para calcular concentraciones ($\mu\text{g/ml}$) de ácido fenofibrato (FA) y el ácido fenofibrato reducido (RFA) en el plasma sanguíneo y graficar la relación entre el tiempo transcurrido y la cantidad total de ácido fenofibrato (FA) y el ácido fenofibrato reducido (RFA). Los resultados se muestran en la Fig. 4.

- 25 Como puede verse en la Fig. 4, a pesar de un contenido más bajo del ingrediente activo, el comprimido del ejemplo 3 tenía la absorbabilidad equivalente a la preparación de control.

Ejemplo 8

[Preparaciones de dispersión sólida y comprimidos]

- 30 Se obtuvo un polvo de dispersión sólida de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usaron un dióxido de silicio hidratado esférico que tenía las siguientes características (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLOSPHERE C-1504") como el primer portador poroso y HPC en lugar del primer portador poroso esférico (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLOSPHERE C-1510") y HPMC 2910 en el ejemplo 1, respectivamente.

[Primer portador poroso: "SYLOSPHERE C-1504"]

Pérdida de peso por calentamiento (950°C, 2 horas): no más de 2,5 % en peso

- 35 Espectro de absorción de infrarrojos:

(1) $I_1/I_0=6,1$, $I_2/I_0=16,4$, $I_3/I_0=34,1$, $I_4/I_0=59,8$, $I_5/I_0=85,8$, $I_6/I_0=66,8$, $I_7/I_0=37,2$, $I_8/I_0=19,9$, $I_9/I_0=8,4$, $I_{10}/I_0=3,3$

(2) $I_3/I_1=5,6$, $I_4/I_1=9,8$, $I_5/I_1=14,0$, $I_6/I_1=10,9$, $I_7/I_1=6,1$, $I_8/I_1=3,3$

Tamaño medio de partícula; aproximadamente 4,5 μm , tamaño medio de poro: 17 nm, volumen de poro (unidad: ml/g): 1,5, área superficial específica (unidad: m^2/g): 520, y absorción de aceite (unidad: ml/100g): 290

- 40 La Fig. 5 representa un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso esférico "SYLOSPHERE C-1504".

Se utilizó el polvo de dispersión sólida resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio), y un lubricante (estearato de magnesio) para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. La formulación de la preparación por comprimido (175,2 mg) fue la siguiente: fenofibrato 53,3 mg, el primer portador poroso 53,3 mg, SLS 1,9 mg, HPC 10,7 mg, desintegrante 53,5 mg, y lubricante 2,7 mg.

5 [Ensayo de disolución]

Para la preparación del ejemplo 8 y la preparación de control, se realizó un ensayo de disolución por un procedimiento de paleta de la misma manera que en el ejemplo 1, y se obtuvieron los resultados mostrados en la Fig. 6. Como puede verse en la Fig. 6, el comprimido del ejemplo 8 tenía una solubilidad más alta a pesar de un contenido más bajo del ingrediente activo en comparación con la preparación de control.

10 **Ejemplo 9**

[Preparaciones de dispersión sólida y comprimidos]

Se obtuvo un polvo de dispersión sólida de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se utilizaron un dióxido de silicio hidratado esférico (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLOSPHERE C-1504") como primer portador poroso y HPC en lugar del primer portador poroso esférico y HPMC 2910 en el ejemplo 1, respectivamente, y que se varió la proporción de fenofibrato y el primer portador poroso.

El polvo de dispersión sólida resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio), y un lubricante (estearato de magnesio) se utilizaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. La formulación de la preparación por comprimido (172,7 mg) fue la siguiente: fenofibrato 53,3 mg, el primer portador poroso 48 mg, SLS 1,9 mg, HPC 10,7 mg, desintegrante 53,5 mg y lubricante 5,3 mg.

20 **Ejemplo 10**

[Preparaciones de dispersión sólida y comprimidos]

Se obtuvo un polvo en dispersión sólida de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se utilizaron un dióxido de silicio hidratado esférico (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLOSPHERE C-1504") como el primer portador poroso y HPC en lugar del primer portador poroso esférico y HPMC 2910 en el ejemplo 1, respectivamente, y que se varió la proporción de fenofibrato y el primer portador poroso.

El polvo de dispersión sólida resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. La formulación de la preparación por comprimido (161,7 mg) fue la siguiente: fenofibrato 53,3 mg, el primer portador poroso 37 mg, SLS 1,9 mg, HPC 10,7 mg, desintegrante 53,5 mg, y lubricante 5,3 mg.

30 **Ejemplo 11**

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8, una pitavastatina en polvo (pitavastatina cálcica) y un desintegrante (croscarmelosa de sodio) se pesaron mezclados en un mortero y luego se comprimieron a 50 kN para dar un comprimido voluminoso. Se trituró el comprimido voluminoso y se pasó a través de un tamiz que tenía una abertura de 710 µm para dar un gránulo. Se adicionó un lubricante (estearato de magnesio) y se mezcló con el gránulo resultante, y la mezcla se comprimió a 50 kN para moldear un comprimido. La formulación de la preparación por comprimido (175,2 mg) fue la siguiente: fenofibrato 53,3 mg, pitavastatina 2 mg, el primer portador poroso 53,3 mg, SLS 1,9 mg, HPC 10,7 mg, desintegrante 53,5 mg y lubricante 2,7 mg.

Ejemplo Comparativo 1

Una preparación pulverizada de fenofibrato contenía 100 partes en peso de un fenofibrato pulverizado que tenía un tamaño medio de partícula de 5 µm (que se ha obtenido pulverizando conjuntamente fenofibrato y un tensioactivo (SLS)), un excipiente (hidrato de lactosa), y un aglutinante (almidón pregelatinizado). La preparación pulverizada de fenofibrato y 3 partes en peso de una pitavastatina en polvo (pitavastatina cálcica) se mezclaron conjuntamente. La mezcla resultante, un desintegrante (povidona reticulada), y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. La formulación del comprimido fue la siguiente.

45

Fenofibrato pulverizado	67,0 mg
Pitavastatina cálcica	2,0 mg
Hidrato de lactosa (excipiente)	33,6 mg
SLS (tensioactivo)	2,3 mg

Almidón pregelatinizado (aglutinante)	10,1 mg
Povidona reticulada (desintegrante)	2,3 mg
Estearato de magnesio (lubricante)	1,7 mg

Los comprimidos del ejemplo 11 y el ejemplo comparativo 1 se sometieron al ensayo de disolución mencionado anteriormente, y se obtuvieron los resultados para el fenofibrato mostrado en la Fig. 7. Como puede verse en la Fig. 7, la preparación del ejemplo 11 disuelve fenofibrato a una velocidad de disolución alta. En contraste, el comprimido del ejemplo comparativo 1 tiene una solubilidad baja de fenofibrato. De modo incidental la disolución de pitavastatina en el comprimido del ejemplo 11 y la del comprimido del ejemplo comparativo 1 se comportan de la misma manera. La velocidad de disolución no fue inferior al 90 % y no inferior al 95 % a los 10 minutos y 15 minutos, respectivamente. El ensayo de disolución de la pitavastatina se realizó utilizando agua como eluyente en el número de revoluciones de 50 revoluciones por minuto de acuerdo con un procedimiento de paleta (n=6). Por otra parte, el ensayo de disolución del fenofibrato se llevó a cabo utilizando solución de laurilsulfato de sodio como eluyente en el número de revoluciones de 100 revoluciones por minuto.

Ejemplo 12

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una rosuvastatina en polvo (rosuvastatina cálcica) se mezclaron en una proporción de fenofibrato/rosuvastatina = 100/4,7 (proporción de peso). Se utilizaron la mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido se midieron usando una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El contenido de fenofibrato era de aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de rosuvastatina era 2,5 mg por comprimido.

Ejemplo 13

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una atorvastatina en polvo (hidrato de atorvastatina cálcica) se mezclaron en una proporción de fenofibrato/atorvastatina = 100/9,4 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido en fenofibrato era de aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de atorvastatina fue de 5 mg por comprimido.

Ejemplo 14

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una pravastatina en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/pravastatina = 100/9,4 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de pravastatina fue de 5 mg por comprimido.

Ejemplo 15

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una simvastatina en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/simvastatina = 100/9,4 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido en fenofibrato era de aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de simvastatina fue de 5 mg por comprimido.

Ejemplo 16

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una ezetimiba en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/ezetimiba = 53,3/18,8 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido en fenofibrato era de aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de ezetimiba fue de 10 mg por comprimido.

Ejemplo 17

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y un candesartán cilexetil en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/candesartán cilexetil = 100/3,8 (proporción de peso). La mezcla resultante, un

desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de candesartán cilexetilo fue de 2 mg por comprimido.

5 **Ejemplo 18**

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y un losartán en polvo (losartán potásico) se mezclaron en una proporción de fenofibrato/losartán = 100/47 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de losartán fue de 25 mg por comprimido.

Ejemplo 19

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y un telmisartán en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/telmisartán = 100/37,5 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de telmisartán fue de 20 mg por comprimido.

Ejemplo 20

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y un amlodipino en polvo (besilato de amlodipino) se mezclaron en una proporción de fenofibrato/amlodipino = 100/4,7 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de amlodipino fue 2,5 mg por comprimido.

Ejemplo 21

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una aspirina en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/aspirina = 100/5,6 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato era de aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de aspirina fue de 3 mg por comprimido.

Ejemplo 22

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una glimepirida en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/glimepirida = 100/1,9 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de glimepirida fue de 1 mg por comprimido.

Ejemplo 23

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una voglibosa en polvo se mezclaron en una proporción de fenofibrato/voglibosa = 100/0,4 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato era de aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de voglibosa fue de 0,2 mg por comprimido.

Ejemplo 24

El polvo de dispersión sólida obtenido del ejemplo 8 y una pioglitazona en polvo (clorhidrato de pioglitazona) se mezclaron en una proporción de fenofibrato/pioglitazona = 100/28,1 (proporción de peso). La mezcla resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio) y un lubricante (estearato de magnesio) se usaron para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. Los contenidos de los ingredientes activos en el comprimido fueron los siguientes: el contenido de fenofibrato fue aproximadamente 53,3 mg por comprimido y el contenido de pioglitazona fue de 15 mg por comprimido.

Ejemplo 25 (comparativo)

[Preparaciones de dispersión sólida y comprimidos]

- 5 Se obtuvo un polvo de dispersión sólida de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se utilizaron un dióxido de silicio hidratado esférico que tenía las siguientes características (fabricado por Degussa, "AEROPERL 300/30") como primer portador poroso y HPC en lugar del primer portador poroso esférico (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., "SYLOSPHEREC-1510") y HPMC 2910 en el ejemplo 1, respectivamente.

[Primer portador poroso: "AEROPERL 300/30"]

Pérdida de calor por calentamiento (950°C, 2 horas): no más del 2,0 % en peso

Espectro de absorción de infrarrojos:

- 10 (1) $I_1/I_0=4,1$, $I_2/I_0=9,5$, $I_3/I_0=17,7$, $I_4/I_0=29,1$, $I_5/I_0=37,1$, $I_6/I_0=31,3$, $I_7/I_0=19,1$, $I_8/I_0=12,3$, $I_9/I_0=6,1$, $I_{10}/I_0=2,7$
 (2) $I_3/I_1=4,4$, $I_4/I_1=7,2$, $I_5/I_1=9,1$, $I_6/I_1=7,7$, $I_7/I_1=4,7$, $I_8/I_1=3,0$

Tamaño de partícula medio: aproximadamente 30 μm , área superficial específica (unidad: m^2/g): 300

La Fig. 8 representa un espectro de absorción de infrarrojos del primer portador poroso esférico "AEROPERL 300/30".

- 15 Se utilizaron el polvo de dispersión sólida resultante, un desintegrante (croscarmelosa de sodio y povidona reticulada) y un lubricante (estearato de magnesio) para dar un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1. La formulación de la preparación por comprimido (175,4 mg) fue el siguiente: fenofibrato 53,3 mg, primer portador poroso 53,3 mg, SLS 1,9 mg, HPMC 2910 5,35 mg, HPC 5,35 mg, desintegrante 53,5 mg (croscarmelosa de sodio 26,75 mg, povidona reticulada 26,75 mg) y lubricante 2,7 mg.

- 20 [Ensayo de disolución]

Para la preparación del ejemplo 25 y la preparación de control, se realizó un ensayo de disolución por un procedimiento de paleta de la misma manera que en el ejemplo 1, y se obtuvieron los resultados mostrados en la Fig. 9. Como puede verse en la Fig. 9, el comprimido del ejemplo 25 tenía una solubilidad más alta a pesar de un contenido más bajo del ingrediente activo en comparación con la preparación de control.

25 Ejemplo de preparación 1 (comprimidos)

Se obtuvo una dispersión sólida mediante el secado por pulverización de la misma manera que en el ejemplo 1. La dispersión sólida resultante y los siguientes componentes de aditivo se mezclaron juntos y después se comprimieron a 5 kN para moldear los comprimidos. De modo incidental, la siguiente proporción muestra una proporción (% en peso) en el comprimido.

Dispersión sólida del ejemplo 1	41 % en peso
Lactosa	39 % en peso
Celulosa cristalina	9 % en peso
Povidona reticulada	9 % en peso
Talco	1 % en peso
Éster de ácido graso de sacarosa	1 % en peso

30 Ejemplo de preparación 2 (comprimidos)

Se obtuvo una dispersión sólida mediante el secado por pulverización de la misma manera que en el ejemplo 5. La dispersión sólida resultante y los siguientes componentes de aditivo se mezclaron juntos, y luego se comprimieron a 5 kN para moldear los comprimidos. De modo incidental, la siguiente proporción muestra una proporción (% en peso) en el comprimido.

Dispersión sólida del ejemplo 5	54 % en peso
D-manitol	22 % en peso
Povidona reticulada	22 % en peso
Estearato de magnesio	2 % en peso

Ejemplo de preparación 3 (cápsulas)

5 Se obtuvo un polvo de dispersión sólida mediante el secado por pulverización de la misma manera que en el ejemplo 7. El polvo de dispersión sólida resultante, D-manitol y croscarmelosa de sodio se mezclaron, y la mezcla se comprimó a 20 kN para moldear comprimidos voluminosos. Se trituró el comprimido voluminoso y se pasó a través de un tamiz que tenía una abertura de 710 μm para dar un gránulo. Se obtuvo una cápsula rellena de gránulo resultante en una cápsula de gelatina en una cantidad de aproximadamente 197 mg por cápsula. De modo incidental, lo siguiente fue una proporción (% en peso) respecto al 100 % en peso del contenido de la cápsula.

Dispersión sólida del ejemplo 7	52 % en peso
---------------------------------	--------------

D-manitol	24 % en peso
-----------	--------------

Croscarmelosa de sodio	24 % en peso
------------------------	--------------

Aplicabilidad industrial

10 La dispersión sólida y la composición farmacéutica de la presente invención han mejorado notablemente la solubilidad (velocidad de disolución) o dispersabilidad y la biodisponibilidad del ingrediente activo, y pueden permitir un contenido reducido del ingrediente activo en la preparación farmacéutica y realizar un compuesto compacto o preparación pequeña (o forma de dosificación). Por lo tanto, la composición farmacéutica tiene una facilidad excelente de dosificación y mejora efectivamente el cumplimiento del paciente. La dispersión sólida y la composición farmacéutica de la presente invención se utilizan para un agente profiláctico (o prevención) y/o tratamiento de

15 diversas enfermedades, por ejemplo, síndrome metabólico, hiperlipemia, diabetes y complicación de la diabetes, dependiendo de la especie del ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende
un ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25 °C y
un portador poroso en polvo impregnado con, y que soporta, el ingrediente activo,
- 5 en la que el portador poroso comprende al menos un primer portador poroso que contiene silicio que comprende sílice porosa esférica, y en la que la sílice porosa esférica tiene una pérdida de calentamiento no superior al 2,5 % en peso a una temperatura de 950 °C, durante 2 horas,
un tamaño medio de poro de 15 a 20 nm,
una absorción de aceite de 230 a 320 ml/100 g,
- 10 un tamaño medio de partícula de 3 a 15 µm, y
un área superficial específica BET de 400 a 600 m²/g.
2. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que la sílice porosa esférica tiene una pérdida de calentamiento de no más del 2 % en peso a una temperatura de 950 °C, durante 2 horas y/o un tamaño medio de partícula de 9 a 13 µm.
- 15 3. La dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que la sílice porosa esférica,
(i) tiene un volumen de poro de 0,5 a 5 ml/g; o
(ii) comprende una partícula monodispersa de sílice esférica y tiene un número de poros que tienen un tamaño de nanómetro dentro de la partícula, y un espacio vacío ocupa 50 a 85 % del volumen de la partícula; o
(iii) tiene una gravedad específica aparente de 10 a 50 ml/5 g.
- 20 4. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el portador poroso comprende además un segundo portador poroso que contiene silicio que tiene una pérdida de calentamiento no inferior al 4,5 % en peso a una temperatura de 950°C, durante 2 horas.
5. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el portador poroso
(i) comprende un primer portador poroso que contiene silicio definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un segundo portador poroso, y la proporción del primer portador poroso que contiene silicio respecto al
25 segundo portador poroso (el primero/el último) es 50/50 a 100/0 (proporción de peso), 60/40 a 100/0 (proporción de peso), 70/30 a 100/0 (proporción de peso) o 75/25 a 100/0 (proporción de peso), o
(ii) comprende un primer portador poroso que contiene silicio definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un segundo portador poroso que contiene silicio definido en la reivindicación 4, y la proporción del primer
30 portador poroso que contiene silicio respecto al segundo portador poroso que contiene silicio (el primero/el último) es 50/50 a 100/0, 60/40 a 100/0 (proporción de peso), 70/30 a 100/0 (proporción de peso) o 75/25 a 100/0 (proporción de peso).
6. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ingrediente activo
(i) comprende al menos un miembro seleccionado entre un agente hipolipidémico, un agente para tratar la hipertensión, un agente antiobesidad, un agente diurético, un agente antitrombótico, un agente diabético y un agente para tratar la complicación diabética; y/o
35 (ii) comprende un compuesto de fibrato; o
(iii) comprende al menos un miembro seleccionado entre el bezafibrato, el clinofibrato, el clofibrato, el fenofibrato, el beclobrato, el binifibrato, el ciprofibrato, el etofibrato, el gemfibrozil, el nicofibrato, el pirifibrato, el ronifibrato, el symfibrato, el simfibrato, el teofibrato, un ácido libre del mismo, un metabolito activo del mismo, y una sal de estos componentes; o
40 (iv) se soporta sobre o en el portador poroso en polvo en una proporción de 0,01 a 5 partes en peso respecto a 1 parte en peso del portador poroso en polvo; o
(v) es un ingrediente activo cristalino y se soporta en forma amorfa sobre o en el portador poroso.

7. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un componente aditivo soluble en agua, en el que
- (i) el componente aditivo soluble en agua se soporta sobre o en el portador poroso; o
 - (ii) la cantidad total del componente aditivo es de 1 a 50 partes en peso respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo; o
 - (iii) el ingrediente activo y el componente de aditivo soluble en agua están uniformemente soportados a través del portador poroso por impregnación.
8. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un componente aditivo soluble en agua que comprende al menos un componente soluble en agua seleccionado entre un polímero soluble en agua, un sacárido y un tensioactivo, en la que
- (i) el polímero soluble en agua comprende al menos un miembro seleccionado entre un homo o copolímero de vinilpirrolidona, un polímero carboxivinílico, un homo o copolímero de ácido acrílico, un polietilenglicol y un éter de celulosa; o
 - (ii) el polímero soluble en agua comprende al menos un miembro seleccionado entre una polivinilpirrolidona, un polímero de carboxivinilo, un polietilenglicol, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y una hidroxipropilcelulosa (HPC); o
 - (iii) el polímero soluble en agua comprende al menos un miembro seleccionado entre un éter de celulosa soluble en agua seleccionado entre una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y una hidroxipropilcelulosa (HPC); o
 - (iv) el polímero soluble en agua comprende HPMC que comprende al menos un miembro seleccionado entre HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 910; o
 - (v) el tensioactivo comprende un tensioactivo aniónico y/o un tensioactivo no iónico; o
 - (vi) el tensioactivo comprende al menos un miembro seleccionado entre un alquilo C_{10-24} sulfato de sodio, sulfosuccinato, un éster de ácido graso C_{8-26} de sacarosa, un éster de ácido graso C_{8-26} de (poli) glicerina, un éster de ácido graso C_{8-26} de sorbitán, y un polisorbato, y un polioxietileno polioxipropilenglicol; o
 - (vii) el componente aditivo comprende un polímero soluble en agua y un tensioactivo; o un éter de celulosa soluble en agua y un tensioactivo; o
 - (viii) la cantidad total del componente aditivo es de 1 a 50 partes en peso, de 5 a 30 partes en peso, o de 10 a 25 partes en peso respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo; y la cantidad de cada componente aditivo es de 0,5 a 25 partes en peso, de 1 a 20 partes en peso, o de 2 a 15 partes en peso respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo.
9. Un procedimiento de producción de una dispersión sólida, que comprende
- impregnar un portador poroso en polvo que comprende al menos un primer portador poroso que contiene silicio, definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con una solución que contiene un solvente orgánico y un ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25°C,
- eliminar el solvente orgánico de la mezcla para dar una dispersión sólida que comprende el portador poroso en polvo y el ingrediente activo soportado sobre o en el portador poroso en polvo.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que
- (i) la solución que contiene el solvente orgánico y el ingrediente activo está en una forma líquida a una temperatura de 10 °C, y el portador poroso en polvo se impregna con la solución sumergiendo el portador poroso en polvo en la solución a temperatura ambiente, y el solvente orgánico se elimina por secado de la mezcla; o
 - (ii) la mezcla del portador poroso en polvo y la solución que contiene el solvente orgánico y el ingrediente activo se seca por pulverización.
11. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida expuesta en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, que
- (i) comprende una pluralidad de ingredientes activos que contienen al menos un ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25 °C, en la que al menos el ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25°C, se soporta sobre o en el

portador poroso en polvo y el portador poroso en polvo comprende al menos el primer portador poroso que contiene silicio, definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; o

- 5 (ii) contiene un primer ingrediente activo que se va a administrar con una dosis superior y un segundo ingrediente activo que se va a administrar con una dosis inferior, al menos el primer ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25 °C, en el que al menos el ingrediente activo que tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml en agua a una temperatura de 25 °C se soporta sobre o en el portador poroso en polvo, y el portador poroso en polvo comprende al menos el primer portador poroso que contiene silicio, poroso que contiene silicio definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; o

- 10 (iii) comprende un compuesto de fibrato y un compuesto de la serie de estatinas, en el que al menos el compuesto de fibrato se soporta sobre o en el portador poroso en polvo, y el portador poroso en polvo comprende al menos el primer portador poroso que contiene silicio definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 11 o 12, que comprende además al menos un componente aditivo seleccionado entre un excipiente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante.

- 15 14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que es una preparación sólida formada a partir de la dispersión sólida por un moldeo por compresión.

15. Un procedimiento de producción de una composición farmacéutica, que comprende al menos una etapa para comprimir una dispersión sólida expuesta en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Fig. 1

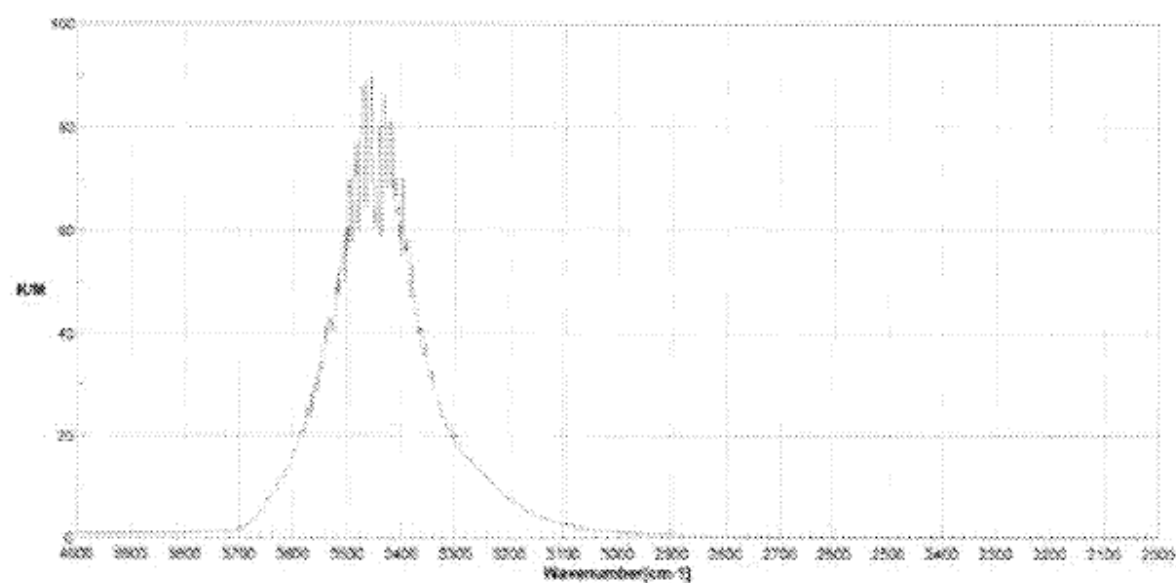


Fig. 2

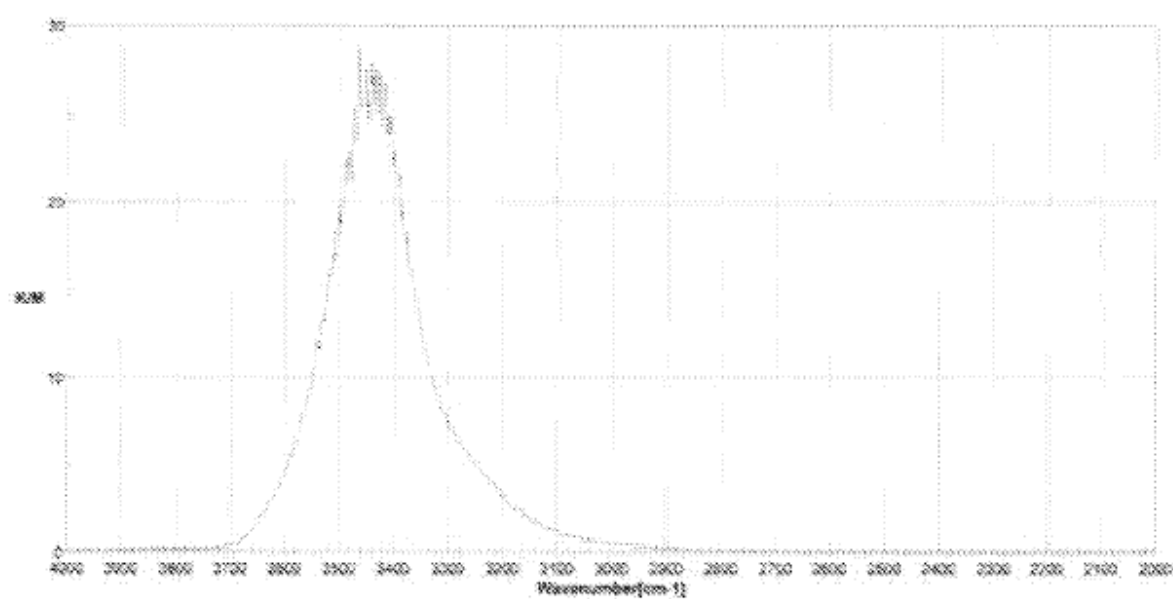


Fig. 3

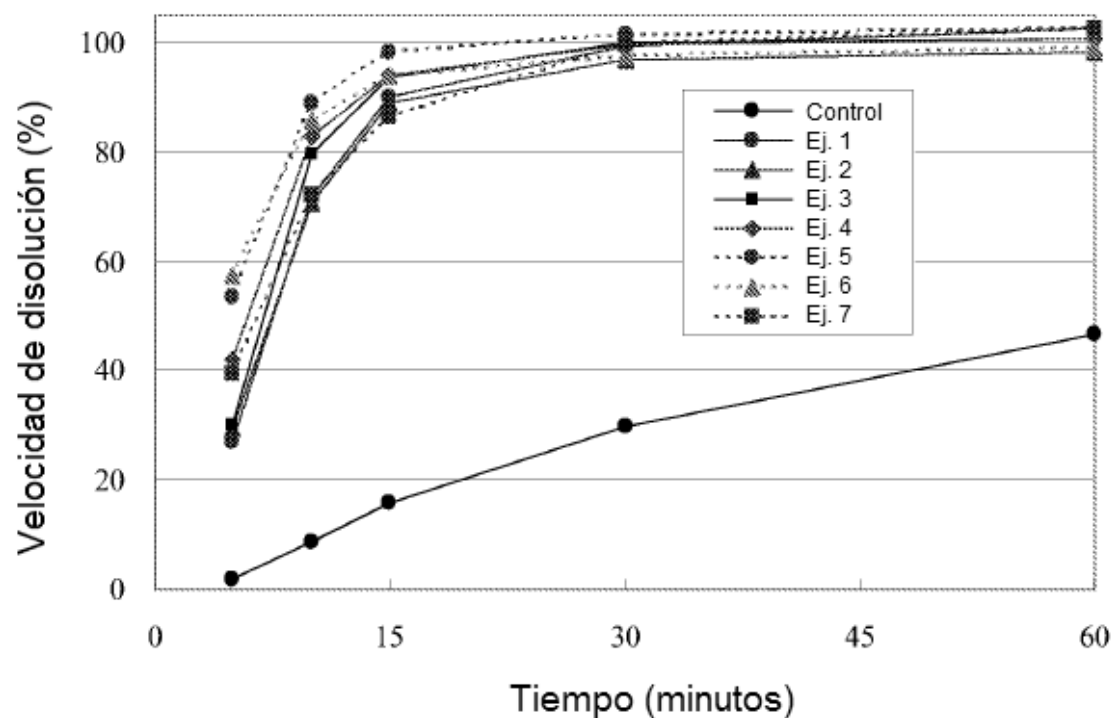


Fig. 4

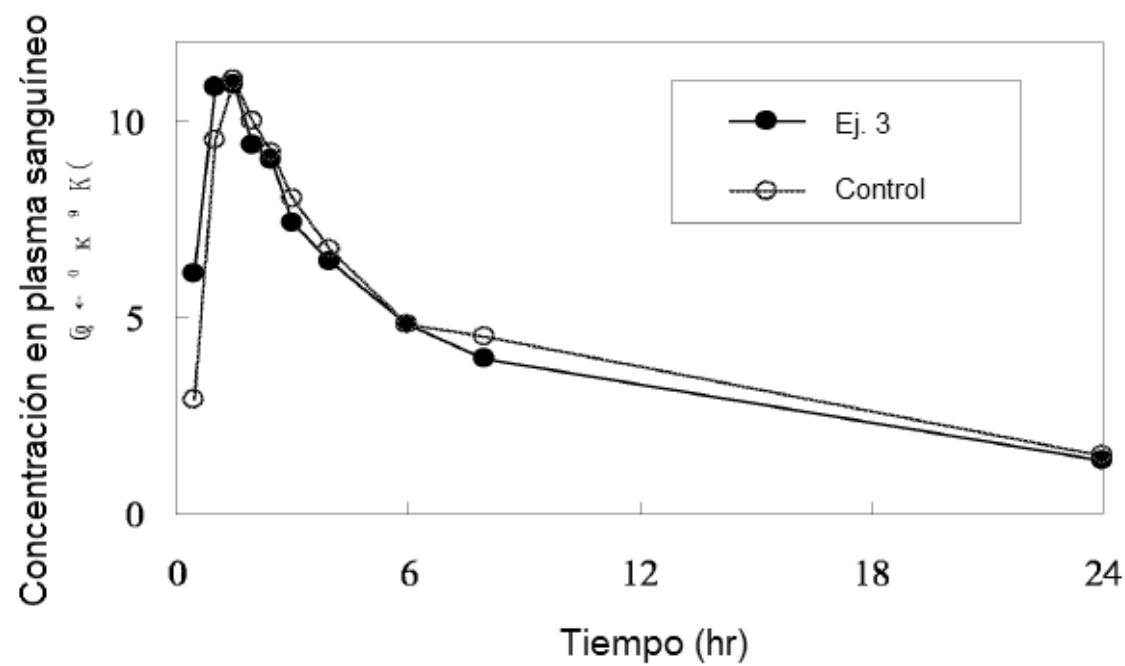


Fig. 5

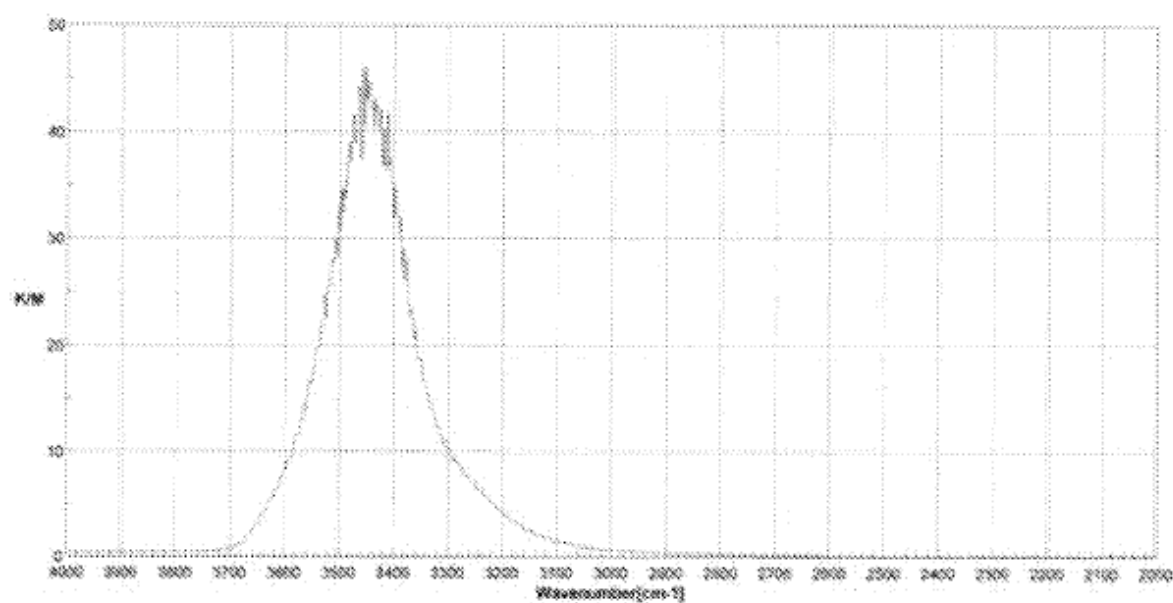


Fig. 6

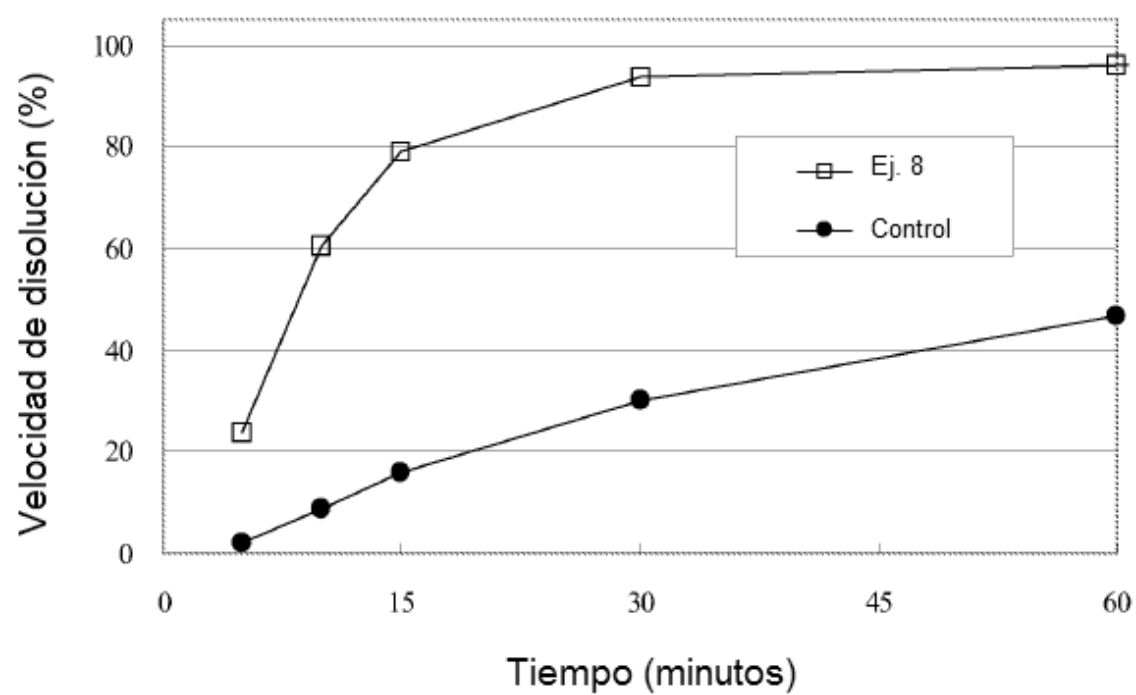


Fig. 7

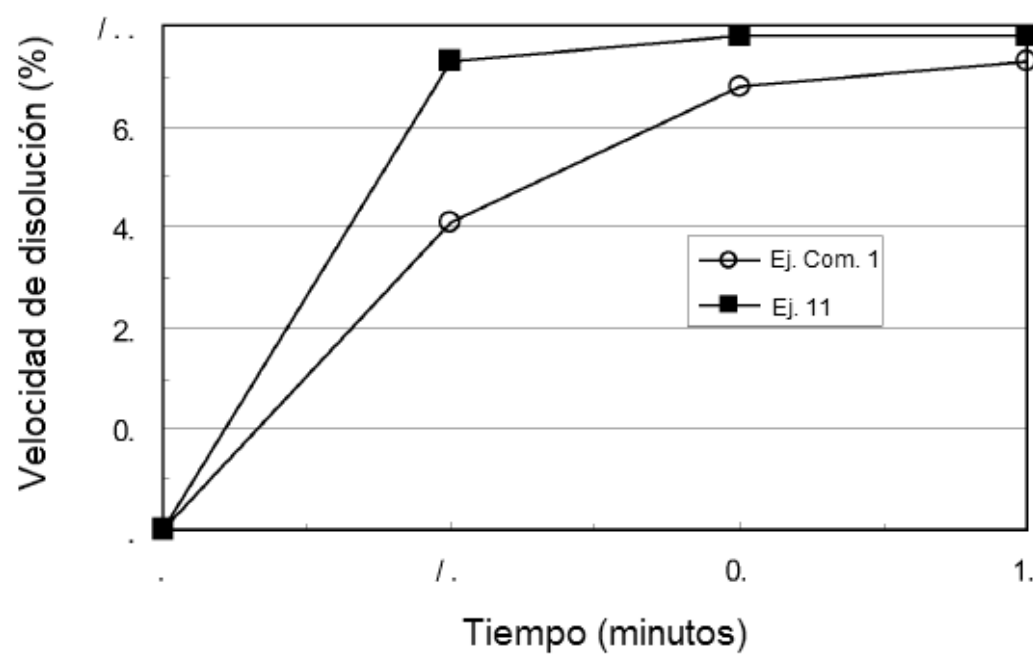


Fig. 8

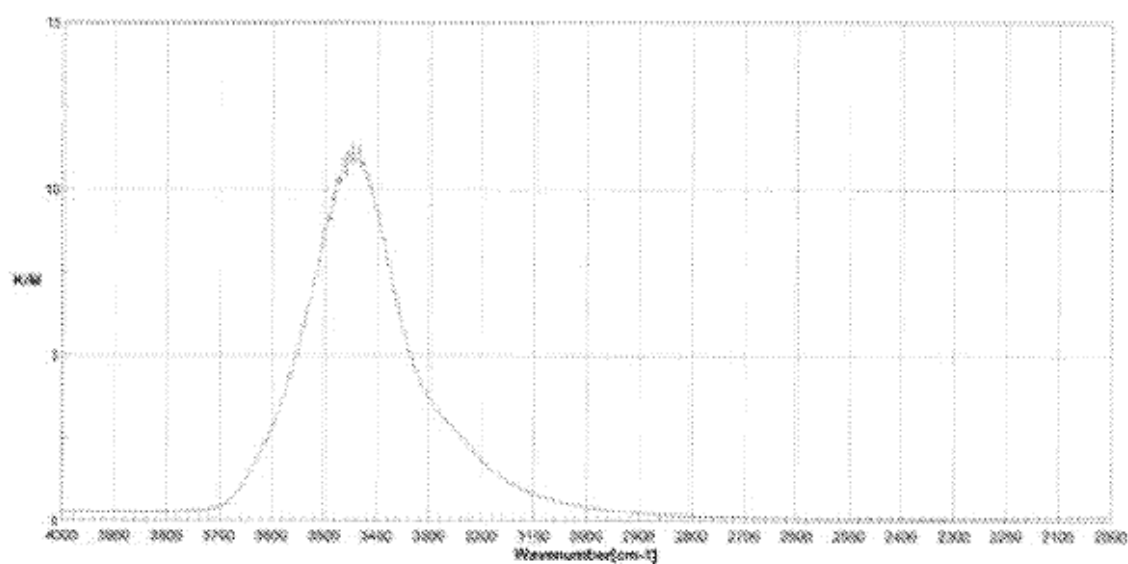


Fig. 9

