

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 939**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008** **E 08838805 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013** **EP 2180882**

54 Título: **Preparación farmacéutica de matriz sólida**

30 Prioridad:

19.10.2007 JP 2007272700

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

10.06.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODA-
KU
TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

SUZUKI, KAI

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 406 939 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

Preparación farmacéutica de matriz sólida.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida.

Técnica anterior

10 En el ámbito de la medicina se han llevado a cabo muchos intentos de controlar la liberación de un fármaco y mantener la concentración del mismo en la sangre a un nivel adecuado durante un período prolongado. A fin de mantener la concentración de fármaco en sangre a un nivel adecuado durante un período prolongado, es necesario, para mantener la absorción de los fármacos durante un período prolongado, utilizar ingenios farmacéuticos (técnicas de liberación controlada). Las preparaciones sólidas administradas por vía oral se desplazan desde la parte superior del tubo gastrointestinal (estómago e intestino delgado superior) a la parte inferior (intestino delgado inferior e intestino grueso) con el paso del tiempo; a menudo, la capacidad de absorción de los fármacos en la parte inferior del tubo gastrointestinal es menor que en la parte superior. Por consiguiente, se considera de suma importancia desarrollar una estrategia por la que el fármaco pueda ser absorbido de forma continua en el tubo gastrointestinal inferior, en el que la preparación sólida se mantiene durante más tiempo.

25 Entre las técnicas de liberación controlada conocidas se encuentran, por ejemplo, una técnica de liberación controlada basada en el control de la difusión, es decir, preparaciones recubiertas con membrana en las que las composiciones de núcleo o comprimidos de núcleo que contienen los fármacos están recubiertos con películas poliméricas insolubles en agua; preparaciones de matriz producidas junto con polímeros insolubles en agua, ceras, etc.; y similares. Sin embargo, con estas técnicas, dado que la velocidad de liberación del fármaco disminuye a medida que progresa la liberación, la velocidad de liberación del fármaco es insuficiente en el tubo gastrointestinal inferior, al que la preparación llega varias horas después de su administración. En consecuencia, la concentración de fármaco en la sangre resulta difícil de mantener.

30 Otra técnica de liberación controlada conocida adopta el enfoque farmacéutico diseñado para liberar el fármaco en el tubo gastrointestinal inferior (por ejemplo, preparaciones con recubrimiento entérico, en las que las composiciones de núcleo de liberación inmediata que contienen los fármacos están recubiertas con películas entéricas). Sin embargo, esta técnica controla la liberación del fármaco mediante películas, por lo que requiere un procedimiento de recubrimiento con película. En consecuencia, el procedimiento de producción de la preparación farmacéutica resulta complicado.

35 Por otro lado, se conocen preparaciones de matriz de liberación controlada que se preparan utilizando polímeros entéricos a base de ácido metacrílico. El polímero entérico deviene una sustancia insoluble en un intervalo de pH más bajo que el pH en el que dicho polímero entérico se puede disolver, y se vuelve una sustancia soluble a un intervalo de pH mayor que el pH en el que el mismo se puede disolver. Por consiguiente, la preparación de matriz que contiene polímero entérico puede eliminar la liberación de fármaco en el tubo gastrointestinal superior y luego liberar rápidamente el fármaco en el tubo gastrointestinal inferior. Dicho de otro modo, la respuesta sensible al pH del polímero entérico permite disponer de preparaciones de liberación controlada con una liberación del fármaco controlada con precisión.

40 Por ejemplo, los documentos de patente 1, 2, 3 y 4 dan a conocer preparaciones de matriz que contienen un polímero entérico y se obtienen mezclando un polímero entérico y un fármaco seguido de compactación (compresión del comprimido). Sin embargo, a pesar de que habitualmente se considera que la liberación del fármaco a partir de preparaciones de matriz depende de la superficie de la preparación farmacéutica, estas preparaciones de matriz obtenidas por compactación en comprimidos presentan una superficie pequeña en contacto con un disolvente. Para fármacos poco solubles con una velocidad de disolución baja, el hecho de que la superficie de la preparación farmacéutica sea pequeña da lugar a una liberación deficiente del fármaco.

45 Por otro lado, el documento de patente 5 da a conocer preparaciones obtenidas por amasado en húmedo de un polvo mixto que contiene copolímero S de ácido metacrílico con etanol, seguido de extrusión. Con esta preparación se forman gránulos de liberación controlada mediante amasado en húmedo y extrusión. Una preparación de este tipo (pellets (microesferas), gránulos y polvos se denominan preparaciones de múltiples unidades) puede tener una superficie mayor y también se puede aplicar a fármacos poco solubles. Además, en comparación con las preparaciones de una sola unidad, tales como los comprimidos obtenidos por compactación de comprimidos, las preparaciones de múltiples unidades, tales como los gránulos, se dispersan moderadamente en el tubo gastrointestinal. Por consiguiente, dichos gránulos pueden reducir la variabilidad interindividual en la absorción del fármaco en comparación con los comprimidos.

60 El documento de patente 6 se refiere a multiparticulados con propiedades de liberación controlada sustancialmente desprovistos de lubricante. Dichos multiparticulados se obtienen por extrusión de una mezcla que contiene un

agente farmacéuticamente activo utilizando un excipiente plastificante en una cantidad suficiente para que actúe como plastificante y también como lubricante.

5 El documento de patente 7 se refiere a multiparticulados de oxicodona que se pueden preparar por extrusión de una mezcla que contiene de forma adecuada (a) oxicodona, (b) copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, (c) plastificante, (d) lubricante y (e) modificador de la permeabilidad al agua.

10 El documento de patente 8 se refiere a un copolímero neutro de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) que se utiliza como vehículo en la fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen un principio activo.

El documento de patente 9 se refiere a composiciones de liberación controlada recubiertas de gel, en las que dicho recubrimiento de gel comprende una mezcla farmacéuticamente aceptable de gelatina y polímero hidrófobo.

15 Por otra parte, el documento no de patente 1 da a conocer preparaciones de múltiples unidades compuestas por copolímero S de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, un fármaco, polivinilpirrolidona y citrato de trietilo como plastificante. Dichas preparaciones se obtienen por amasado en húmedo con agua seguido de extrusión y esferización.

20 Documento de patente 1: publicación de patente japonesa examinada 1992-43049

Documento de patente 2: publicación de patente japonesa sin examinar 1994-199657

Documento de patente 3: patente US nº 4.968.508

25 Documento de patente 4: patente US nº 2006-0159753

Documento de patente 5: publicación de patente japonesa sin examinar 1994-24991

30 Documento de patente 6: WO 2006/024881 A

Documento de patente 7: WO 2005/000310 A

Documento de patente 8: WO 2005/079760 A

35 Documento de patente 9: WO 03/082204 A

Documento no de patente 1: International Journal of Pharmaceutics, 2001, vol. 213, pág. 7-12

40 Descripción de la invención

Sin embargo, tal como se describe a continuación, el procedimiento que produce microesferas o gránulos mediante el procesamiento de una mezcla que contiene el polímero entérico mencionado anteriormente por extrusión y esferización presenta problemas.

45 En primer lugar, el polímero entérico a base de ácido metacrílico es un polímero entérico duro, como es de esperar dada su elevada temperatura de transición vítrea, no inferior a 160°C. Por esta razón, cuando se obtienen preparaciones de matriz que contienen polímeros entéricos a base de ácido metacrílico por extrusión y esferización, el producto amasado en húmedo se debe complementar en plasticidad a fin de que la extrusión se pueda llevar a cabo sin problemas.

50 Aunque la proporción de copolímero S de ácido metacrílico en la composición farmacéutica preparada por la técnica del documento de patente 5 es del 5% en peso, la cantidad de copolímero S de ácido metacrílico en la composición se debe aumentar con el fin de mejorar la respuesta al pH de la preparación farmacéutica obtenida. Sin embargo, el aumento de la cantidad de copolímero S de ácido metacrílico en la composición da lugar a una plasticidad insuficiente, lo que dificulta la obtención de preparaciones de matriz que contienen polímeros entéricos a base de ácido metacrílico por el método de extrusión y esferización. Más específicamente, esta plasticidad insuficiente aumenta la resistencia cuando se extruye el producto amasado en húmedo. En consecuencia, la extrusión no se puede llevar a cabo.

60 Por otro lado, la composición farmacéutica preparada por la técnica del documento no de patente 1 contiene un 77% en peso del copolímero de ácido metacrílico y se añade aproximadamente un 11% en peso de citrato de trietilo como plastificante para complementar la plasticidad necesaria para la extrusión de un producto amasado en húmedo. Sin embargo, con esta técnica, la temperatura de transición vítrea del polímero entérico a base de ácido metacrílico se reduce debido a la adición de un plastificante, lo que provoca la metamorfosis y deformación de los polímeros entéricos a base de ácido metacrílico. En consecuencia, dentro de la matriz de la extrusora se puede formar una película que puede llegar a causar la obstrucción o la rotura de la misma. Por otra parte, con el tiempo

pueden producirse la metamorfosis y deformación de los polímeros entéricos basados en ácido metacrílico y un cambio de disolución de las preparaciones obtenidas, debido a la presencia del plastificante restante en las preparaciones obtenidas. Además, la técnica del documento no de patente 1 presenta el problema de su incompatibilidad con fármacos.

5 Por lo tanto, es necesario un plastificante para aumentar la proporción de polímero entérico a base de ácido metacrílico en la preparación obtenida por extrusión, pero, a la vez, la adición de un plastificante provoca problemas inevitables, tal como se ha descrito anteriormente. Dicho de otro modo, resulta bastante difícil aumentar la proporción de polímero entérico en la preparación obtenida por extrusión solucionando a la vez los problemas que surgen por la adición de un plastificante.

10 La presente invención da a conocer una preparación farmacéutica sólida que no presenta los problemas descritos anteriormente de las técnicas convencionales, a pesar de que la relación de composición del polímero entérico a base de ácido metacrílico con una buena respuesta al pH se aumenta a fin de impartir propiedades de liberación controlada a la preparación.

15 Más específicamente, un objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer preparaciones sólidas de tipo matriz que superan todos los problemas anteriores, provocados por la adición de un plastificante, a la vez que presentan una capacidad de control de la liberación avanzada que puede suprimir la liberación del fármaco en el tubo gastrointestinal superior y provocar la liberación inmediata del mismo en el tubo gastrointestinal inferior.

20 Se ha llevado a cabo una amplia investigación en el contexto de la presente invención para resolver los problemas anteriores y ha descubierto que se pueden obtener preparaciones sólidas de tipo matriz convenientes con una combinación de un polímero entérico a base de ácido metacrílico y un sacárido y/o un polialcohol con una propiedad específica. La presente invención se ha llevado a cabo sobre la base de estos descubrimientos.

25 La presente invención da a conocer la preparación farmacéutica sólida de tipo matriz que se define en los siguientes puntos 1 a 13.

30 Punto 1: Preparación farmacéutica sólida de tipo matriz, que comprende: (a) un polímero entérico a base de ácido metacrílico; y (b) un sacárido y/o un polialcohol, en el que 1 g del sacárido y/o el polialcohol (b) se pueden disolver en no más de 4 g de agua en un determinado punto de temperatura del agua comprendido entre 20°C y 25°C.

35 Punto 2: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1, en la que la cantidad de sacárido y/o polialcohol está comprendida entre 0,1 y 10 partes en peso sobre la base de 1 parte en peso del polímero entérico a base de ácido metacrílico.

40 Punto 3: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1 o 2, en la que el sacárido y/o el polialcohol tienen un punto de fusión de 140°C o menor.

Punto 4: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1 o 2, que no contiene plastificante.

Punto 5: Preparación farmacéutica sólida según el punto 3, que no contiene plastificante.

45 Punto 6: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1 o 2, que se prepara por un procedimiento de producción que incluye un proceso de extrusión.

50 Punto 7: Preparación farmacéutica sólida según el punto 3, que se prepara por un procedimiento de producción que incluye un proceso de extrusión.

Punto 8: Preparación farmacéutica sólida según cualquiera de los puntos 1 a 7, en la que el sacárido y/o el polialcohol son, por lo menos, un miembro seleccionado entre el grupo formado por eritritol, xilitol, lactitol, sorbitol, trehalosa y maltosa, dextrosa, fructosa y maltitol.

55 Punto 9: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1, en la que el contenido de polímero entérico a base de ácido metacrílico está comprendido entre el 6 y el 50% en peso.

60 Punto 10: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1, en la que los polímeros entéricos a base de ácido metacrílico presentan la propiedad de disolverse a un pH de 5,5 o superior.

Punto 11: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1, en la que el polímero entérico a base de ácido metacrílico tiene una temperatura de transición vítrea no menor de 100°C.

65 Punto 12: Preparación farmacéutica sólida según cualquiera de los puntos 1 a 11, en la que el polímero entérico a base de ácido metacrílico es, por lo menos, un miembro seleccionado entre el grupo formado por copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico.

Punto 13: Preparación farmacéutica sólida según el punto 1, que comprende un fármaco seleccionado entre el grupo formado por cilostazol, tolvaptán, fenitoína, aspirina y naproxeno.

5 Preparación farmacéutica sólida

La preparación farmacéutica sólida de tipo matriz según la presente invención comprende (a) un polímero entérico a base de ácido metacrílico y (b) un sacárido y/o un polialcohol.

10 El sacárido y/o el polialcohol (b) presentan la propiedad de que 1 g de los mismos se puede disolver en no más de 4 g de agua en un determinado punto de temperatura del agua comprendido entre 20°C y 25°C.

La preparación farmacéutica sólida según la presente invención puede contener otros componentes, preferentemente (c) un fármaco y (d) un material de mantenimiento de la forma, además de los componentes (a) y
15 (b) anteriores. La preparación farmacéutica sólida no contiene ningún plastificante.

Preferentemente, la preparación farmacéutica sólida es una preparación farmacéutica sólida oral de liberación controlada de tipo matriz.

20 (a) Polímero entérico a base de ácido metacrílico

En la presente invención, como polímero entérico a base de ácido metacrílico (a), se puede utilizar una amplia gama de polímeros entéricos a base de ácido metacrílico conocidos, siempre y cuando sean solubles en el entorno de pH del intestino delgado inferior y el intestino grueso. Los polímeros entéricos a base de ácido metacrílico adecuados se
25 disuelven a un pH de 5,5 o superior, más preferentemente de 6,0, y a un pH de 7,5 o inferior. Cuando el pH de disolución se encuentra dentro de este intervalo, el polímero entérico se disuelve en el intestino delgado y/o el intestino grueso, lo que permite la rápida liberación del fármaco a partir de la preparación en el tubo gastrointestinal inferior.

30 Además, en la presente invención, la temperatura de transición vítrea del polímero entérico a base de ácido metacrílico es generalmente de 100°C o superior, preferentemente de 105°C o superior, más preferentemente de 130°C o superior. La temperatura de transición vítrea es preferentemente de 200°C o inferior. Con una temperatura de transición vítrea dentro de este intervalo, no tienen lugar ninguna deformación ni ninguna metamorfosis a temperatura ambiente, lo que supone una menor preocupación por un cambio de disolución de la preparación con el
35 tiempo. Otra ventaja consiste en que se puede llevar a cabo la extrusión sin imponer una carga excesiva a la extrusora.

Entre los ejemplos específicos adecuados de los polímeros entéricos a base de ácido metacrílico se encuentran el copolímero LD de ácido metacrílico, el copolímero L de ácido metacrílico, el copolímero S de ácido metacrílico y
40 similares. Preferentemente, el copolímero LD de ácido metacrílico se presenta en forma de polvo. El copolímero LD de ácido metacrílico en polvo indica un polímero que no se encuentra en forma líquida ni en forma de suspensión con un 30% de contenido de sólidos. Además, el copolímero LD de ácido metacrílico utilizado en la presente invención puede estar en un estado seco o, incluso cuando hay un poco de humedad, en forma de polvo. En adelante, dicho copolímero LD de ácido metacrílico en polvo se denomina, a veces, copolímero LD de ácido
45 metacrílico seco.

Como polímeros entéricos a base de ácido metacrílico, se puede utilizar cualquier producto comercial fácilmente disponible. Por ejemplo, se puede utilizar "Eudragit L100D55" (Degussa AG) como el copolímero LD de ácido metacrílico seco, "Eudragit L100" (Degussa AG) como el copolímero L de ácido metacrílico y "Eudragit S100" (Degussa AG) como el copolímero S de ácido metacrílico, respectivamente. Estos polímeros entéricos se pueden
50 utilizar solos o en una combinación de dos o más.

La mezcla de dos o más de estos polímeros entéricos puede determinar arbitrariamente un pH comprendido entre 5,5 y 7, al que la preparación se disuelve en el intestino delgado inferior y en el intestino grueso (pH de disolución del polímero entérico). Por ejemplo, cuando el pH de disolución del polímero entérico se determina arbitrariamente
55 entre 5,5 y 6, la proporción de mezcla de copolímero LD de ácido metacrílico con respecto a copolímero L de ácido metacrílico puede estar comprendida entre 1:99 y 99:1. Además, cuando el pH de disolución del polímero entérico se determina arbitrariamente entre 5,5 y 7, la proporción de mezcla de copolímero LD de ácido metacrílico con respecto a copolímero S de ácido metacrílico puede estar comprendida entre 1:99 y 99:1. Además, cuando el pH de disolución del polímero entérico se determina arbitrariamente entre 6 y 7, la proporción de mezcla de copolímero L de ácido metacrílico con respecto a copolímero S de ácido metacrílico puede estar comprendida entre 1:99 y 99:1.
60

En la presente invención, la cantidad de polímero entérico contenida en la preparación está comprendida habitualmente entre el 1% y el 50% en peso, preferentemente entre el 3% y el 45% en peso, más preferentemente
65 entre el 6% y el 40% en peso, y aún más preferentemente entre el 10% y el 35% en peso. El contenido de polímero entérico dentro de este intervalo resulta preferente con vistas a la variedad de patrones de liberación de fármaco y a

la idoneidad de producción (extrusión excelente). En este caso, la expresión “variedad de patrones de liberación de fármaco” significa que el diseñador de la preparación puede alcanzar fácilmente el patrón de liberación del fármaco que desee.

5 El polímero entérico a base de ácido metacrílico utilizado para la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se disuelve preferentemente a un pH de 5,5 o superior. La respuesta al pH que se debe dar a la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se ajusta adecuadamente según la variedad de fármacos indicados a continuación, los efectos farmacológicos deseados, etc. La respuesta al pH también se puede
10 ajustar mediante la variedad de polímeros entéricos a base de ácido metacrílico utilizados, la cantidad de polímero entérico contenida en la preparación, etc.

15 Por ejemplo, algunas preparaciones se diseñan preferentemente de forma que liberen lentamente los fármacos en el tubo gastrointestinal superior (estómago e intestino delgado superior), además de la función de las preparaciones para que sean absorbidas de forma continua en el tubo gastrointestinal inferior (intestino delgado inferior e intestino grueso). En estos casos, resulta deseable suavizar la respuesta al pH de la preparación farmacéutica sólida. Específicamente, la cantidad de polímero entérico a base de ácido metacrílico contenida en la preparación farmacéutica sólida se ajusta a un valor menor.

20 Por otra parte, cuando se potencia la función de la preparación para que sea absorbida de forma continua en el tubo gastrointestinal inferior, resulta deseable afinar la respuesta al pH de la preparación farmacéutica sólida. Específicamente, la cantidad de polímero entérico a base de ácido metacrílico contenida en la preparación farmacéutica sólida se ajusta a un valor mayor.

(b) Sacárido y/o polialcohol

25 El sacárido y/o el polialcohol utilizados en la presente invención tienen una solubilidad específica en agua. La cantidad de agua en un determinado punto de temperatura del agua comprendido entre 20°C y 25°C necesaria para disolver 1 g de sacárido y/o polialcohol es habitualmente de 4 g o menos, preferentemente de 3,5 g o menos. Además, la cantidad de agua en un determinado punto de temperatura del agua comprendido entre 20°C y 25°C
30 necesaria para disolver 1 g de sacárido y/o polialcohol es deseablemente de 1 g o más. Cuando la cantidad de agua necesaria para la disolución está comprendida dentro de este intervalo, se puede proporcionar una plasticidad adecuada a la mezcla amasada antes de la producción de la preparación.

35 Más preferentemente, el sacárido y/o polialcohol tienen un punto de fusión de 140°C o inferior, preferentemente de 130°C o inferior, más preferentemente de 125°C o inferior, y de 90°C o superior. Con un punto de fusión comprendido dentro de este intervalo, el sacárido y/o el polialcohol pueden tener una forma sólida a temperatura ambiente, lo que facilita su manipulación. Otra ventaja consiste en que la dureza del sacárido y/o polialcohol no tiene ningún efecto en la extrusión.

40 El sacárido y/o el polialcohol que se puede utilizar en la presente invención pueden ser los que tienen estas propiedades, y pueden presentarse en forma de hidrato o hidratos. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen, por lo menos, un miembro seleccionado entre el grupo formado por eritritol, xilitol, lactitol, sorbitol, trehalosa, maltosa, dextrosa, fructosa, maltitol. Entre los ejemplos preferentes se incluyen, por lo menos, un miembro seleccionado entre el grupo formado por eritritol, xilitol, lactitol, sorbitol, trehalosa, maltosa, dextrosa, fructosa,
45 maltitol. Los sacáridos y/o polialcoholes más preferentes pueden ser, por lo menos, un miembro seleccionado entre el grupo formado por eritritol, xilitol, lactitol, sorbitol, trehalosa y maltosa. Los sacáridos y/o polialcoholes aún más preferentes pueden ser, por lo menos, un miembro seleccionado entre el grupo formado por eritritol, lactitol monohidratado, trehalosa dihidratada y maltosa monohidratada. Estos sacáridos y/o polialcoholes aún más preferentes tienen una solubilidad razonable y un punto de fusión adecuado, así como menos problemas de
50 higroscopicidad. También tienen una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo.

El sacárido y/o el polialcohol se pueden seleccionar entre una variedad de productos comerciales. A continuación se indican ejemplos más específicos.

55 (B-i) Eritritol y sus hidratos

El eritritol, es decir, un polialcohol, se obtiene a partir de la glucosa por reacción enzimática. El punto de fusión del eritritol está comprendido entre 119°C y 122°C, y la cantidad de agua (a 25°C) necesaria para disolver 1 g del mismo es de 3,3 g (Nikken Chemicals Co., Ltd., Erythritol Technical Data). Como eritritol se pueden utilizar productos
60 comerciales tales como "Erythritol 100M" (Nikken Chemicals Co., Ltd.).

(B-ii) Xilitol y sus hidratos

65 El xilitol, es decir, un polialcohol, se obtiene mediante la conversión de diversas materias primas de celulosa en xilosa por hidrólisis, seguida de su hidrogenación. El xilitol tiene cierta higroscopicidad. La cantidad de agua (a 20°C) necesaria para disolver 1 g de xilitol es de 1,6 g (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan

Pharmaceutical Excipients Council). Además, el punto de fusión del xilitol está comprendido entre 93°C y 95°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Como xilitol, se pueden utilizar productos comerciales tales como "Xilitol P" (Nikken Fine Chemical Co., Ltd.), XYLISORB (Roquette) y Xylit P (Towa Chemical Industry Co., Ltd.).

5

(B-iii) Lactitol y sus hidratos

El lactitol, es decir, un polialcohol, se obtiene por hidrogenación catalítica de la lactosa. Entre los ejemplos de lactitol se incluyen el anhídrido, el monohidrato, el dihidrato y el trihidrato. Entre éstos, resulta preferente el monohidrato no higroscópico. El punto de fusión del lactitol monohidratado es de 97°C (Merck Index, 12ª edición), y la cantidad de agua (a 20°C) necesaria para disolver 1 g de lactitol es de 1,8 g (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Como lactitol monohidratado, se pueden utilizar productos comerciales tales como "Lactitol LC-1" (Nikken Fine Chemical Co., Ltd.).

10

15 (B-iv) Sorbitol y sus hidratos

El sorbitol, es decir, un polialcohol, se obtiene sometiendo la glucosa o jarabe de maíz a hidrogenación a alta presión o a reducción electrolítica. El sorbitol tiene una higroscopicidad elevada. La cantidad de agua (a 25°C) necesaria para disolver 1 g de sorbitol es de 0,5 ml (g) (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Además, el punto de fusión del sorbitol está comprendido entre 97°C y 112°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council; Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, vol. 73, pág. 615-621). Como sorbitol, se pueden utilizar productos comerciales tales como "Sorbitol SP" (Nikken Fine Chemical Co., Ltd.), "NEOSORB Powder" (Roquette) y "Sorbitol DP-10M" (Towa Chemical Industry Co., Ltd.).

20

25

(B-v) Trehalosa y sus hidratos

La trehalosa dihidratada, es decir, un componente de tipo sacárido, es un disacárido en el que están enlazadas dos glucosas, de forma parecida a la maltosa. La trehalosa, como aditivo farmacéutico, se obtiene a partir de un producto de degradación parcial del almidón por un método enzimático utilizando bacterias productoras de trehalosa. Aunque la trehalosa dihidratada no tiene una higroscopicidad nula, sí que la tiene baja. El punto de fusión de la trehalosa dihidratada es de 97°C y la cantidad de agua (a 20°C) necesaria para disolver 1 g de trehalosa dihidratada es 1,2 g (Trehalose Technical Data, Hayashibara Biochemical Labs., Inc.). Como trehalosa dihidratada se pueden utilizar productos comerciales tales como "Trehalose P" (Asahi Kasei Chemicals Corp.) y Treha (Hayashibara Co., Ltd.).

30

35

(B-vi) Maltosa y sus hidratos

La maltosa monohidratada, es decir, un componente de tipo sacárido, es un hidrato de carbono disacárido que se obtiene por enzimólisis del almidón. Cuando el contenido de maltosa es del 90% o superior, también se puede utilizar para preparaciones farmacéuticas, como el jarabe de maltosa en polvo en un aditivo farmacéutico. La maltosa se divide en anhídrido y monohidrato, y el monohidrato tiene una higroscopicidad baja. La cantidad de agua (a 20°C) necesaria para disolver 1 g de maltosa monohidratada es de 1,2 g (New Food Industry, vol. 31, n.º 4, pág. 17-22). Además, el punto de fusión (descomposición) de la maltosa monohidratada está comprendido entre 102°C y 103°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Como maltosa monohidratada se pueden utilizar productos comerciales tales como "Sunmalt-S" (Sanwa Cornstarch Co., Ltd.) y "Nisshoku Crystal Maltose" (Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.).

40

45

En la presente invención, la mezcla del sacárido y/o el polialcohol (b) puede mejorar la plasticidad de la mezcla amasada que contiene polímeros entéricos a base de ácido metacrílico sin necesidad de utilizar un plastificante. Dado que la invención no contiene plastificantes, se pueden evitar diversos efectos perjudiciales de la utilización de los mismos. En consecuencia, se puede mejorar la estabilidad de la preparación y las propiedades de disolución del fármaco se pueden controlar fácilmente.

50

En la presente invención, en lo que se refiere a la relación de contenido de polímero entérico a base de ácido metacrílico con respecto a sacárido y/o polialcohol, habitualmente el contenido de sacárido y/o polialcohol está comprendido entre 0,01 y 20 partes en peso, preferentemente entre 0,1 y 10 partes en peso, más preferentemente entre 0,2 y 5 partes en peso, sobre la base de 1 parte en peso de polímero entérico a base de ácido metacrílico. Resulta preferente una cantidad de sacárido y/o polialcohol dentro de este intervalo porque la preparación es más fácil de manipular y de tomar, se mejora la plasticidad de la mezcla amasada y se obtiene la idoneidad de la producción (facilidad de producción).

55

60

En cuanto al otro sacárido y/o polialcohol específicamente descrito anteriormente, su punto de fusión y la cantidad de agua necesaria para disolver 1 g de sacárido y/o polialcohol son de entre 160°C y 186°C y de 0,5 g en el caso de la sacarosa, de 83°C y 1 g en el caso de la dextrosa, de entre 102°C y 105°C y de 0,3 g en el caso de la fructosa, y de entre 148°C y 151°C y fácilmente soluble en el caso del maltitol (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001,

65

Japan Pharmaceutical Excipients Council).

(c) Fármacos

5 Se puede utilizar cualquier fármaco, siempre y cuando actúe como principio activo medicinal para tratar o prevenir enfermedades. Dichos fármacos se pueden utilizar en forma de cuerpo libre, una sal del mismo, un solvato (hidrato, solvato de etanol, etc.), o un polimorfismo cristalino. Los fármacos adecuados para su utilización en la presente invención son aquellos en los que la aparición de efectos secundarios se reduce mediante la técnica de liberación controlada según la presente invención a fin de mejorar la eficacia terapéutica. Además, los fármacos adecuados son aquellos cuya liberación inmediata conlleva una mayor eficacia terapéutica para la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el colon irritable, el cáncer de colon y enfermedades similares, que dañan el tubo gastrointestinal inferior.

15 Los fármacos pueden ser cristalinos o no cristalinos. Pueden ser solubles en agua o liposolubles, y también pueden ser poco solubles en agua. Preferentemente, los fármacos son débilmente básicos, neutros o ácidos.

20 Cuando se utilizan fármacos poco solubles, se pueden aplicar técnicas de nanomización, micronización, amorfización y técnicas farmacéuticas similares para mejorar la solubilidad de dichos fármacos poco solubles. Sin embargo, con la técnica de amasado en húmedo con etanol, tal como se describe en la técnica anterior del documento de patente 5, el etanol puede dar lugar potencialmente a problemas como la cristalización o el crecimiento cristalino de los fármacos.

25 Entre los ejemplos de fármacos utilizados en la presente invención se incluyen ácido 5-aminosalicílico, aciclovir, aspirina, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, aripirazol, ampicilina, isoniazida, ibuprofeno, indometacina, etenzamida, enalapril, eritromicina, omeprazol, ketoconazol, salbutamol, salazosulfapiridina, salazopirina, diazepam, diclofenaco, diclofenaco sódico, dipiridamol, cimetidina, cilostazol, simvastatina, sucralfato, sulpirida, sulfasalazina, celecoxib, tacrolímús, teofilina, tegafur, dexametasona, dextrometorfano, tetomilast, terfenadina, doxorubicina, triamcinolona, tolvaptán, nadifloxacina, naproxeno, nifedipina, urea, valproato sódico, haloperidol, valaciclovir, paliperidona, hidrocortisona, famotidina, fenacetina, fenitoína, fenilpropanolamina, budesonida, pravastatina, pravastatina sódica, fluorouracilo, prednisolona, prednisona, furosemida, probucol, vesnarinona, penicilina, perfenazina, maleato de clorfeniramina, midazolam, mesilato de doxazosina, metotrexato, morfina, ranitidina, lansoprazol, lisinopril, risperidona, lidocaína, rebamipida, levodopa, rotigotina, lovastatina, lorazepam, warfarina, clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de tamsulosina, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de hidralazina, clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de mozavaptán, clorhidrato de ranitidina, clorhidrato de levocarnitina, acetato de cortisona, sulfato de salbutamol y similares.

35 Los fármacos preferentes son ácido 5-aminosalicílico, aciclovir, aspirina, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, aripirazol, ibuprofeno, indometacina, etenzamida, omeprazol, salazosulfapiridina, salazopirina, diazepam, diclofenaco, diclofenaco sódico, dipiridamol, cilostazol, simvastatina, tacrolímús, teofilina, tegafur, tetomilast, doxorubicina, tolvaptán, haloperidol, paliperidona, hidrocortisona, fenitoína, budesonida, pravastatina, fluorouracilo, prednisolona, prednisona, furosemida, probucol, vesnarinona, lansoprazol, risperidona, rebamipida, levodopa, rotigotina, lovastatina, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de mozavaptán, acetato de cortisona, sulfato de salbutamol y similares. Los más preferentes son cilostazol, tolvaptán, fenitoína, aspirina y naproxeno.

45 Habitualmente, la cantidad de estos fármacos contenida en la preparación farmacéutica está comprendida entre el 1% y el 90% en peso, preferentemente entre el 5% y el 80% en peso, más preferentemente entre el 10% y el 70% en peso. Estos fármacos se pueden utilizar individualmente o en una combinación de dos o más en la preparación farmacéutica según la presente invención.

50 En la presente invención, las preparaciones farmacéuticas sólidas de liberación controlada preparadas utilizando estos fármacos permiten aproximadamente una o dos veces la administración diaria. Por ejemplo, el tolvaptán tiene los siguientes efectos como antagonista de la vasopresina: actividad vasodilatadora, actividad hipotensora, actividad inhibidora de la liberación de sacáridos en el hígado, actividad inhibidora del crecimiento de las células mesangiales, actividad diurética, actividad inhibidora de la aglutinación plaquetaria, actividad inhibidora del vómito, actividad promotora de la excreción de urea, actividad inhibidora de la secreción del factor VIII, actividad promotora de la función cardíaca, actividad inhibidora de la contracción de las células mesangiales, actividad inhibidora de la producción de sacáridos en el hígado, actividad inhibidora de la secreción de aldosterona, actividad inhibidora de la producción de endotelina, actividad reguladora de la secreción de renina, actividad reguladora de la memoria, actividad termorreguladora, actividad reguladora de la producción de prostaglandina, etc. El tolvaptán actúa ventajosamente como vasodilatador, agente hipotensor, diurético, inhibidor de la aglutinación plaquetaria, promotor de la excreción de urea, agente contra la insuficiencia cardíaca, agente contra la insuficiencia renal, etc., y es eficaz en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión, el edema, la ascitis, la insuficiencia cardíaca, los trastornos de la función renal, el síndrome de secreción inadecuada de la vasopresina (SIADH), la cirrosis hepática, la hiponatremia, la hipopotasemia, la diabetes, los trastornos circulatorios, la cinetosis, los trastornos del metabolismo

del agua, la insuficiencia renal, diversas enfermedades asociadas con la isquemia, etc. Además, el tolvaptán tiene los siguientes efectos como antagonista de la oxitocina: efecto inhibitorio de la contracción del músculo liso del útero, efecto inhibitorio de la secreción de leche, efecto inhibitorio de la síntesis y secreción de la prostaglandina y actividad vasodilatadora; además, es eficaz en la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la oxitocina, particularmente el parto prematuro o la dismenorrea, o en la terminación del trabajo preparatorio para el parto por cesárea, etc. El tolvaptán también es eficaz en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades renales poliquísticas. Con la utilización de estos fármacos, la técnica de liberación controlada según la presente invención puede producir preparaciones que se administran una vez al día.

10 (d) Materiales de mantenimiento de la forma

En la presente invención, el material de mantenimiento de la forma (d) puede ser un material que mantenga las formas deseadas de la preparación durante la producción en varios procedimientos de producción. Los materiales preferentes son los que mantienen la forma de las preparaciones farmacéuticas producidas por el método de extrusión y esferización.

En la presente invención, los materiales deseables para el material de mantenimiento de la forma (d) son retenedores del agua, hinchables y plásticos. Entre los ejemplos de materiales de mantenimiento de la forma utilizados se incluyen hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y celulosas solubles en agua similares; celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hipromelosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y celulosas insolubles en agua similares; polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico (parcial o totalmente saponificado) y polímeros sintéticos solubles en agua similares; crospovidona, policarbofilo, policarbofilo cálcico, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico seco, dietilaminoacetato de polivinilacetato y polímeros sintéticos insolubles en agua similares; almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de patata, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, dextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, maltodextrina, isomaltita, hidroxipropil almidón, carboximetil almidón sódico, pululano y almidones similares; goma arábica, goma arábica en polvo, agar, agar en polvo, gelatina, gelatina purificada, quitosano, goma de xantano, pectina, alginato de sodio, goma de algarrobo, goma guar y compuestos poliméricos naturales similares; ácido esteárico, estearato de monoglicerol, cera de carnauba, alcohol estearílico, cetanol, macrogol 1500, macrogol 4000, macrogol 6000 y sustancias de bajo punto de fusión similares; y similares. Estos materiales de mantenimiento de la forma se utilizan individualmente o en una combinación de dos o más.

Los materiales de mantenimiento de la forma preferentes son insolubles en agua y tienen menos acción desintegradora. Entre los ejemplos de dichos materiales de mantenimiento de la forma se incluyen celulosa cristalina, quitosano, alginato sódico, policarbofilo, policarbofilo de calcio, etc. La celulosa cristalina es el material más preferente.

Como celulosa cristalina, se pueden utilizar productos comerciales tales como "Ceolus PH-101", "Ceolus PH-102", "Ceolus PH-301", "Ceolus PH-302" y "Ceolus KG-802" (Asahi Kasei Chemicals Corp.) "Avicel PH-200" (EMC Corporation), "VIVAPUR 12" (JRS), etc.

Habitualmente, la cantidad de estos materiales de mantenimiento de la forma contenida en la preparación farmacéutica está comprendida entre el 1% y el 90% en peso, preferentemente entre el 3% y el 80% en peso, más preferentemente entre el 5% y el 50% en peso.

50 Otros Componentes

La preparación farmacéutica según la presente invención puede contener, por ejemplo, excipientes, aglutinantes, ajustadores del pH, potenciadores de la absorción, lubricantes, colorantes, correctores, aromatizantes, cápsulas y diversos aditivos parecidos que se pueden mezclar con la preparación farmacéutica sólida. Estos componentes se pueden mezclar en la preparación farmacéutica según la presente invención en una cantidad que no altere los efectos de la invención.

La preparación farmacéutica sólida según la presente invención se obtiene preferentemente mediante un método de extrusión y un método de esferización. Su forma farmacéutica consiste preferentemente en polvos, gránulos y cápsulas. Por otra parte, la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se puede formar de tal manera que los polvos o gránulos anteriores están contenidos en comprimidos, de forma parecida a los comprimidos de tipo "space tab" (comprimidos que contienen gránulos), tal como se describe en Advancing Medication, Forefront of DDS, 2002, Yoshiharu Kaneo, pág. 22, Hirokawa Publishing Co. Las formas farmacéuticas más preferentes para la preparación farmacéutica sólida son gránulos, cápsulas y comprimidos que contienen gránulos. Las formas farmacéuticas de cápsulas o comprimidos que contienen gránulos son ventajosas debido a que la preparación farmacéutica sólida es más fácil de manejar y de tomar. Además, con el fin de mejorar la resistencia y la humedad

de los comprimidos, el comprimido que contiene gránulos se puede recubrir con una película sin alterar los efectos de la invención.

Si la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se presenta en forma de polvos o gránulos, el tamaño de grano de los polvos y gránulos está comprendido preferentemente entre 0,3 y 3 mm con vistas a la idoneidad de producción de la extrusión.

Si la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se presenta en forma de cápsulas, el tamaño de las cápsulas es preferentemente del nº 5 al 00 con vistas a la facilidad de manejo y de toma de la preparación.

Si la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se presenta en forma de comprimido que contiene gránulos, el comprimido adopta preferentemente una forma redonda u oblonga y su diámetro o eje mayor está comprendido preferentemente entre 6 y 30 mm con vistas a la productividad y a la facilidad de manejo y de toma de la preparación.

Procedimiento de producción de la preparación farmacéutica sólida según la presente invención

A continuación se describe el procedimiento de producción de las preparaciones farmacéuticas sólidas según la presente invención, particularmente el procedimiento de producción de polvos, gránulos y cápsulas, aunque dicho método no queda limitado a dicha descripción.

La preparación farmacéutica sólida según la presente invención se puede obtener por diversos métodos de producción. Cuando se producen polvos, gránulos y cápsulas, que son formas farmacéuticas preferentes de la invención, el procedimiento de producción incluye preferentemente, por lo menos, un proceso de extrusión. Además del proceso de extrusión, el procedimiento de producción incluye preferentemente un proceso de amasado en húmedo y un proceso de esferización.

La preparación farmacéutica sólida según la presente invención se obtiene preferentemente mediante un proceso de amasado en húmedo, un proceso de extrusión, un proceso de esferización, un proceso de secado y, opcionalmente, un proceso de tamizado. En la presente invención, estos procesos se llevan a cabo preferentemente en el siguiente orden: amasado en húmedo, extrusión, esferización y secado.

Si la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se presenta en forma de cápsula, al proceso de tamizado le sigue además un proceso de mezclado de un deslizante y un proceso de llenado de las cápsulas.

Si la preparación farmacéutica sólida según la presente invención se presenta en forma de comprimido que contiene gránulos, al proceso de cribado le siguen un proceso de mezcla de los gránulos con aditivos adecuados, un proceso de lubricación y un proceso de formación de comprimidos. Además, si es necesario, se puede llevar a cabo un recubrimiento de película tras la formación de los comprimidos.

Proceso de amasado en húmedo

El proceso de amasado en húmedo es el proceso que consiste en amasar en húmedo los componentes mencionados anteriormente con otros componentes, tales como un aglutinante, para permitir que el agua empape cada componente. En este momento, el sacárido y/o el polialcohol del componente (b) se pueden utilizar en forma de polvos o en forma de solución, en la que se han disuelto previamente en agua.

El amasado en húmedo se lleva a cabo principalmente sobre la base de un método de granulación de alta cizalla en húmedo. Entre los ejemplos de máquinas utilizadas en el proceso de amasado en húmedo se incluyen los equipos "New Speed Kneader" (Okada Seiko Co., Ltd.), "Vertical Granulator" (Powrex Corp.), "High Speed Mixer" (Fukae Powtec Co., Ltd.), "High Speed Mixing-Type Mixer/Granulator NMG" (Nara Machinery Co., Ltd.), "Diosna Mixer Granulator" (Mutual Corporation), "Aeromatic-Fielder" (Spectrum), etc.

Proceso de extrusión

El proceso de extrusión es el proceso que consiste en extruir la mezcla amasada en húmedo obtenida en el proceso de amasado en húmedo a través de un tamiz para producir fibras cilíndricas. Las máquinas utilizadas para la extrusión no están limitadas y pueden ser de cualquier tipo, tales como, por ejemplo, una extrusora de alimentación por husillo, de alimentación por gravedad o de alimentación por pistón. Entre los ejemplos de extrusora de tipo husillo se incluyen las extrusoras "Dome Gran DG-L1", "Twin-Dome Gran TDG-80" y "Twin Dome Gran TDG-110", (Fuji Paudal Co., Ltd.), etc. Entre los ejemplos de extrusora de alimentación por gravedad se incluyen la extrusora de tipo engranaje de rodillos "Gear Pelletizer GCS" (Hosokawa Micron Corp.), o de tipo radiación "FG Type Cylindrical Extruder" (Fukae Powtec Co., Ltd.), etc.

Cuando se producen polvos, el tamaño de poro del tamiz se puede fijar entre 0,3 y 0,5 mm. Cuando se producen gránulos y cápsulas, el tamaño de poro del tamiz se puede fijar entre 0,3 y 3 mm.

Proceso de esferización

5 El proceso de esferización es el proceso de cortar las fibras cilíndricas obtenidas en el proceso de extrusión en piezas de tamaño apropiado y esferizarlas para ajustar la forma. Entre los ejemplos de máquinas que se utilizan en el proceso de esferización se incluyen los equipos "New Speed Kneader" (Okada Seiko Co., Ltd.), "Marumerizer QJ" (Fuji Paudal. Co., Ltd.), "CF Granulator" y "Granurex GX" (Freund Co., Ltd.), etc.

Proceso de secado

10 El proceso de secado es el proceso que consiste en secar las partículas procesadas en el proceso de esferización a fin de eliminar la humedad. El secado se puede llevar a cabo por calentamiento directo o indirecto. En caso de calentamiento directo, por ejemplo, se puede utilizar un horno de bandejas, un secador de lecho fluidizado, etc. En caso de calentamiento indirecto, por ejemplo, se puede utilizar un secador de vacío, un secador de microondas, etc.

15 un secador de infrarrojo lejano, etc. Entre los ejemplos específicos de máquinas que se utilizan en el proceso de secado se incluyen la "Glatt Fluid Bed Granulator WST" y la "Multiplex" (Powrex Corporation), la "Box Aeration Parallel Flow Dryer" y la "Midget Dryer" (Fuji Paudal Co., Ltd.), la "Slit Flow FBS" (Okawara Mfg. Co., Ltd.), la "Flow Dryer NFOD" (Freund Corporation), la "Vibration Dryer" (Chuo Kakohki Co., Ltd.), la "SPHH-200" (Tabai Espec Corp.), etc.

Proceso de tamizado

20 El proceso de tamizado es el proceso que consiste en extraer partículas de un tamaño de grano determinado de entre las partículas secas. Por ejemplo, un método de tamizado es aplicable a este proceso.

Proceso de mezclado de deslizante

25 El proceso de mezclado de deslizante es el proceso de adición de un deslizante a las partículas tras el proceso de tamizado y de mezclado homogéneo de las partículas y el deslizante. Por ejemplo, un método de mezclado por difusión (un método de recipiente rotativo) resulta adecuado para el proceso de mezclado del deslizante.

30

Proceso de llenado de las cápsulas

35 El proceso de llenado de las cápsulas es el proceso que consiste en llenar las cápsulas con las partículas que contienen un deslizante. Entre los ejemplos de máquinas utilizadas en el proceso de llenado de cápsulas se incluyen la serie "LIQFIL Super" (Qualicaps Co., Ltd.), la serie "GKF" (Bosch Packaging Technology), las series "ZANASI" y "MATIC" (IMA), etc.

Efecto de la invención

40 En la presente invención, la utilización de sacáridos y/o polialcoholes con una propiedad específica puede proporcionar una plasticidad adecuada a una mezcla amasada con un contenido elevado de polímero entérico a base de ácido metacrílico. Por consiguiente, no es necesario añadir un plastificante a la preparación farmacéutica sólida según la presente invención, que en consecuencia no presenta las siguientes desventajas provocadas por la adición de un plastificante: la incorporación de un plastificante favorece la metamorfosis y la deformación del

45 polímero entérico a base de ácido metacrílico, facilitándose la formación de películas compuestas por el polímero entérico en el interior de un tamiz. Dichas películas pueden provocar la obstrucción del tamiz y la rotura de la extrusora. Además, el plastificante que permanece en la preparación sólida facilita la metamorfosis y la deformación del polímero entérico a base de ácido metacrílico con el tiempo. En consecuencia, el cambio de disolución del fármaco con el tiempo resulta inevitable.

50 Dado que la preparación farmacéutica sólida según la presente invención puede contener una gran cantidad de polímero entérico a base de ácido metacrílico sin utilizar ningún plastificante, la preparación tiene una capacidad de control de la liberación de alto nivel que elimina la liberación del fármaco en el tubo gastrointestinal superior y lo libera rápidamente en el tubo gastrointestinal inferior.

55 La preparación farmacéutica sólida según la presente invención contiene polímeros entéricos a base de ácido metacrílico con una buena respuesta al pH, por lo que tiene una capacidad de control de la liberación de alto nivel. En consecuencia, no hay necesidad de realizar ningún proceso de recubrimiento como los que se llevan a cabo en la producción de preparaciones entéricas, preparaciones de tipo dependiente del tiempo, preparaciones del tipo de liberación específica del colon o similares. Por esta razón, según la presente invención, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas sólidas con propiedades de liberación controlada deseables de manera económica y muy productiva.

60

Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 se titula «Prueba de disolución de los ejemplos adicionales» y muestra los resultados del ensayo de

disolución para los ejemplos 24, 25 y 26.

La figura 2 se titula «Cambios en la concentración sanguínea tras la administración en ayunas» y muestra la concentración plasmática de tolvaptán tras la administración en condiciones de ayuno.

La figura 3 se titula «Cambios en la concentración sanguínea tras la administración posterior a las comidas» y muestra la concentración plasmática de tolvaptán tras la administración posterior a la ingesta de las comidas.

La figura 4 se titula «Correlación *in vitro-in vivo* (nivel B) de los ejemplos adicionales» y muestra esquemáticamente la relación entre el tiempo medio de permanencia (MRT) y el tiempo de disolución del 50% del fármaco (T_{50}) de los ejemplos 24 a 26 (correlación *in vitro-in vivo*).

Mejor modo de poner en práctica la invención

Ejemplos

La presente invención se explica a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos y ejemplos comparativos.

Ejemplo 1

Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 10 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 180 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 20 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Spec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Los extruidos finos en forma de fideo obtenidos en el proceso de extrusión anterior afectan en gran medida a la calidad y la productividad de la preparación farmacéutica sólida según la presente invención. A pequeña escala, dado que la cantidad de producto amasado que se hace pasar a través de un tamiz es pequeña, la presión que se aplica al producto amasado es baja en un paso y la productividad resulta difícil de estimar. En consecuencia, cuando la productividad se estima a partir de una cantidad pequeña de producto amasado, se hace pasar un producto amasado repetidamente a través de un tamiz y se estabiliza el estado de las composiciones sólidas acumuladas en el espacio que queda entre el tamiz y el husillo. La productividad se determina preferentemente en este estado. En los siguientes ejemplos, se sometió un producto amasado tres veces a extrusión y se midió la temperatura del producto amasado después de cada extrusión. La plasticidad del producto amasado se comprobó a partir de estas temperaturas.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 1]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	24,2°C
Tras la 1ª extrusión	31,3°C
Tras la 2ª extrusión	33,0°C
Tras la 3ª extrusión	33,0°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 7,1°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de maltosa monohidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 2

Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Erythritol 100M (eritritol; Nikken Chemicals Co., Ltd.), 30 g de Eudragit

S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 8,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 160 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 15 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 2]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	24,3°C
Tras la 1ª extrusión	31,2°C
Tras la 2ª extrusión	33,6°C
Tras la 3ª extrusión	34,6°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 6,9°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de eritritol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 3

Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Sorbitol SP (sorbitol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 8 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 90 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 20 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 3]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	24,4°C
Tras la 1ª extrusión	30,3°C
Tras la 2ª extrusión	34,6°C
Tras la 3ª extrusión	38,0°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 5,9°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de sorbitol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 4

Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Lactitol LC-1 (lactitol monohidratado; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa

5 cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 8,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 170 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 25 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

15 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 4]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,6°C
Tras la 1ª extrusión	31,6°C
Tras la 2ª extrusión	34,6°C
Tras la 3ª extrusión	38,2°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 8,0°C

20 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de lactitol monohidratado puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 5

25 Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Trehalose P (trehalosa dihidratada; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemical Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 8,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 140 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

40 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 5]

45

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,1°C
Tras la 1ª extrusión	32,8°C
Tras la 2ª extrusión	37,8°C
Tras la 3ª extrusión	43,2°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 9,7°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de trehalosa dihidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

50 Ejemplo 6

Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Xylitol P (xilitol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei

Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 8,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 115 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 25 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 6]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,1°C
Tras la 1ª extrusión	31,3°C
Tras la 2ª extrusión	33,3°C
Tras la 3ª extrusión	37,6°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 8,2°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de xilitol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo comparativo 1

Se añadieron cilostazol (100 g), 15 g de Wyndale Lactose 200M (lactosa monohidratada; The Lactose Company of New Zealand Limited), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 10 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 240 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió dos veces a una velocidad de husillo de 40 rpm; sin embargo, la tercera extrusión se detuvo debido a que se impuso una gran carga a la DG-L1 y el valor de corriente del motor cambió significativamente.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 7]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,5°C
Tras la 1ª extrusión	51,7°C
Tras la 2ª extrusión	56,0°C
Tras la 3ª extrusión	No extruido
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 28,2°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de lactosa monohidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo comparativo 2

Se introdujeron cilostazol (100 g), 15 g de Pearlitol 50C (D-manitol; Roquette), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 10 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 300 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de

cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió dos veces a una velocidad de husillo de 40 rpm; sin embargo, la tercera extrusión se detuvo debido a que se impuso una gran carga a la DG-L1 y el valor de corriente del motor cambió significativamente.

- 5 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 8]

10

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	24,3°C
Tras la 1ª extrusión	42,7°C
Tras la 2ª extrusión	53,2°C
Tras la 3ª extrusión	No extruido
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 18,4°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de D-manitol no es capaz de conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

15 Ejemplo 7

Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 18 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 320 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 20 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

30 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

35 [Tabla 9]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	25,6°C
Tras la 1ª extrusión	30,3°C
Tras la 2ª extrusión	32,5°C
Tras la 3ª extrusión	34,7°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 4,7°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de maltosa monohidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

40

Ejemplo 8

Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de Erythritol 100M (eritritol; Nikken Chemicals Co., Ltd.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 15 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 100 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm,

50

obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

5 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 10]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	22,9°C
Tras la 1ª extrusión	32,6°C
Tras la 2ª extrusión	34,3°C
Tras la 3ª extrusión	38,7°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 9,7°C

10 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de eritritol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 9

15 Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de Lactitol LC-1 (lactitol monohidratado; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 16,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 20 140 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

30 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

35 [Tabla 11]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	25,0°C
Tras la 1ª extrusión	31,0°C
Tras la 2ª extrusión	36,5°C
Tras la 3ª extrusión	39,5°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 6,0°C

40 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de lactitol monohidratado puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 10

45 Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de Sorbitol SP (sorbitol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 15 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 50 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 25 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm,

obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

5 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 12]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	22,5°C
Tras la 1ª extrusión	33,0°C
Tras la 2ª extrusión	33,5°C
Tras la 3ª extrusión	35,0°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 10,5°C

10 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de sorbitol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 11

15 Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de Trehalose P (trehalosa dihidratada; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 16,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 110 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

30 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

35 [Tabla 13]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,8°C
Tras la 1ª extrusión	32,5°C
Tras la 2ª extrusión	34,8°C
Tras la 3ª extrusión	36,8°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 8,7°C

40 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de trehalosa dihidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 12

45 Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de Xylitol P (xilitol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 15 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 50 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 20 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm,

obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

5 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 14]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	22,2°C
Tras la 1ª extrusión	29,3°C
Tras la 2ª extrusión	30,5°C
Tras la 3ª extrusión	31,6°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 7,3°C

10 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de xilitol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo comparativo 3

15 Se introdujeron cilostazol (100 g), 25 g de sacarosa micronizada por un molino de martillos (sacárido granulado CH; Ensuiko Sugar Refining Co., Ltd.), 60 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al
 20 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 17 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 90 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió dos veces a una velocidad de husillo de 40 rpm; sin embargo, la tercera extrusión se detuvo debido a que se impuso una gran carga a la DG-L1 y el valor de corriente del motor cambió significativamente.

25 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

30 [Tabla 15]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,6°C
Tras la 1ª extrusión	42,7°C
Tras la 2ª extrusión	50,3°C
Tras la 3ª extrusión	55,2°C (Suspendido)
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 19,1°C

35 Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de sacarosa no es capaz de conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo de referencia 1

40 Se preparó tolvaptán amorfo del siguiente modo: se disolvieron 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (100 g) y 50 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-SL, contenido de grupo hidroxipropoxilo: 53% a 78% en peso; Nippon Soda Co., Ltd.) en una solución mixta de diclorometano (1.390 g) y etanol (350 g). La solución se procesó con un secador por pulverización (Modelo ODT-8; Ohkawara Kakohki Co., Ltd.), y a continuación se secó inmediatamente con un secador de vacío (LCV-232; Tabai Espec Corp.) a fin de preparar un polvo amorfo (tolvaptán amorfo).

Ejemplo 13

50 Se introdujeron tolvaptán amorfo (90 g; cantidad de tolvaptán: 60 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 15 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 15 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 110 segundos. El producto amasado se introdujo

gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 25 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 16]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,2°C
Tras la 1ª extrusión	28,0°C
Tras la 2ª extrusión	27,7°C
Tras la 3ª extrusión	29,5°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 4,8°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de maltosa monohidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

20 Ejemplo 14

Se introdujeron tolvaaptán amorfo (90 g; cantidad de tolvaaptán: 60 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 15 g de Erythritol 100M (eritritol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 13 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 90 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 20 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 17]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,1°C
Tras la 1ª extrusión	29,5°C
Tras la 2ª extrusión	30,4°C
Tras la 3ª extrusión	31,8°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 6,4°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de eritritol puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

50 Ejemplo 15

Se introdujeron tolvaaptán amorfo (90 g; cantidad de tolvaaptán: 60 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 15 g de Lactitol LC-1 (lactitol monohidratado; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 13 g de agua purificada

como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 120 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 18]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	29,2°C
Tras la 1ª extrusión	30,3°C
Tras la 2ª extrusión	31,2°C
Tras la 3ª extrusión	36,5°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 6,1°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de lactitol monohidratado puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 16

Se introdujeron tolvaaptán amorfo (90 g; cantidad de tolvaaptán: 60 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 15 g de Trehalose P (trehalosa dihidratada; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 14,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 130 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 20 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante un periodo de 2 a 3 horas, a fin de obtener gránulos secos.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 19]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	22,9°C
Tras la 1ª extrusión	28,1°C
Tras la 2ª extrusión	29,1°C
Tras la 3ª extrusión	31,5°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 5,2°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de trehalosa dihidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo comparativo 4

Se introdujeron tolvaaptán amorfo (90 g; cantidad de tolvaaptán: 60 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 15 g de Wyndale Lactose 200M (lactosa monohidratada; The Lactose Company of New Zealand Limited), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A

continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 17,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 140 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió dos veces a una velocidad de husillo de 40 rpm; sin embargo, la tercera extrusión se detuvo debido a que se impuso una gran carga a la DG-L1 y el valor de corriente del motor cambió significativamente.

Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 20]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	23,6°C
Tras la 1ª extrusión	42,6°C
Tras la 2ª extrusión	49,2°C
Tras la 3ª extrusión	56,5°C (suspendido)
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 19,0°C

Estos resultados ponen de manifiesto que la mezcla de lactosa monohidratada puede conferir una plasticidad moderada a un producto amasado en húmedo que contiene una gran cantidad de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 17

Se introdujeron tolvaptán amorfo (180 g; cantidad de tolvaptán: 120 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 25,8 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 54 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 18 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 60 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 11 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 180 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 4 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos de matriz. Dichos gránulos de matriz se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño comprendido entre 600 y 1.000 μ m.

1. Medición de la distribución del tamaño de las partículas

Se midió el tamaño de partícula de los gránulos de matriz (aproximadamente 5 g) con un Robot Shifter RPS-95 (Seishin Enterprise Co., Ltd.) a partir del método de medición del tamaño de partícula (método de tamizado en seco) definido en los ensayos generales en la farmacopea japonesa. El tamaño medio de partícula de los gránulos de matriz fue de 770 μ m.

2. Medición de la descomposición

Los gránulos de matriz (140,4 g) obtenidos en el ejemplo 17 se mezclaron bien con 0,6 g de ácido silícico anhidro ligero (Adsolider-101; Y. K. F. Inc.). A continuación, la mezcla se introdujo en una cápsula de hipromelosa de tamaño n.º 3 (cápsula Quali-V; Qualicaps Co., Ltd.) en una cantidad equivalente a 60 mg de tolvaptán. Las cápsulas que contenían gránulos de matriz se dispusieron en un recipiente de plástico que se almacenó a 60°C durante dos semanas.

Los gránulos de matriz mencionados anteriormente se pulverizaron en un mortero y se extrajo una cantidad equivalente a 30 mg de tolvaptán. A continuación se añadió metanol y se aplicaron ondas ultrasónicas para destruir completamente los gránulos. Se añadió más metanol y la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de aproximadamente 0,5 μ m. El filtrado resultante se aplicó a un sistema LC-2010 CT (cromatografía líquida de alta velocidad; Shimadzu Corp.) con una longitud de onda de medición de 254 nm y un caudal de la fase móvil (acetónitrilo, agua y ácido fosfórico en una relación de volúmenes de 500/500/1) de aproximadamente 1 ml a fin de comprobar la presencia de un determinado producto de descomposición, que en adelante se denomina producto de descomposición A. La concentración del producto de descomposición A se

calculó por el método de porcentaje de área (la relación entre el área del pico del producto de descomposición A con respecto al área del pico de tolvaptán).

5 Observando la concentración del producto de descomposición A antes y después del almacenamiento, la concentración del producto de descomposición A fue del 0,01% inmediatamente después de la producción y del 0,02% después de haberse almacenado a 60°C durante dos semanas. Esto puso de manifiesto que se había eliminado la generación de productos de descomposición.

10 3. Ensayo de disolución

10 Con un sistema de ensayo de disolución DT-610 (Jasco Corp.), se llevó a cabo una evaluación de la disolución del tolvaptán a partir de la cápsula que contenía gránulos de matriz según el segundo método de ensayo de disolución (método de las paletas) de la farmacopea japonesa. Se añadió polisorbato 80 a un tampón diluido de McIlvaine de pH 7,4 en una concentración del 1% p/v. Esta solución (900 ml) se utilizó como solución de ensayo de disolución. La velocidad de rotación de las paletas fue de 50 rpm y se utilizaron dos longitudes de onda de 268 nm y 350 nm como longitudes de onda de medición.

15 La siguiente tabla indica el porcentaje de disolución y la diferencia de porcentaje de disolución antes y después del almacenamiento a 60°C durante dos semanas (la "Δ porcentaje de disolución" se calcula restando el valor obtenido tras el almacenamiento a 60°C durante dos semanas al valor obtenido inmediatamente después de la producción).

[Tabla 21]

Tiempo de muestreo	Inmediatamente después de la producción	Tras almacenamiento a 60°C/2 semanas	Δ porcentaje de disolución
0,5 horas	20,9%	20,4%	0,5%
1 hora	58,4%	58,6%	-0,2%
2 horas	88,3%	92,6%	-4,3%

25 La tabla 21 pone de manifiesto que hubo poco cambio en el porcentaje de disolución del tolvaptán presente en la cápsula que contenía gránulos de matriz obtenida en el ejemplo 17 inmediatamente después de la producción y después de su almacenamiento a 60°C durante dos semanas. Este hecho demuestra que la estabilidad de la preparación sólida de la presente invención es claramente excelente.

30 Ejemplo comparativo 5

35 Se introdujeron tolvaptán amorfo (45 g; cantidad de tolvaptán: 30 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 45 g de Pearlitol 50C (D-manitol; Roquette), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 10 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una granuladora de mezcla de alta cizalla NMG-1L (Nara Model High Shear Mixer Granulator; Nara Machinery Co., Ltd.). A continuación se añadieron 40 g de mezcla (relación de pesos de 1:1) de solución acuosa de HPC-L al 4% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y solución acuosa de polisorbato 80 al 4% p/v (polisorbato 80 (HM); NOF Corporation) como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 30 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 4 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 60 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Spec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos de matriz. Dichos gránulos de matriz se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño comprendido entre 355 y 850 μm.

50 La distribución del tamaño de las partículas se midió del mismo modo que en el ejemplo 17, y el tamaño medio de partícula de los gránulos de matriz fue de 690 μm.

55 Tras llevarse a cabo la medición y el ensayo de disolución del producto de descomposición A en los gránulos de matriz inmediatamente después de la producción, los mismos se introdujeron en un recipiente de vidrio hermético y se almacenaron durante un año a temperatura ambiente. La medición y el ensayo de disolución del producto de descomposición A se llevaron a cabo en estos gránulos tras almacenarse durante un año a temperatura ambiente. Tras un almacenamiento de un año a temperatura ambiente, los gránulos de matriz se introdujeron de nuevo en un recipiente de vidrio hermético y se almacenaron nuevamente a 60°C durante dos semanas. A continuación se llevaron a cabo la medición y el ensayo de disolución del producto de descomposición A en los gránulos de matriz tras un almacenamiento de dos semanas a 60°C. La medición del producto de descomposición A se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 17. El ensayo de disolución se llevó a cabo del siguiente modo.

Prueba de disolución

Con un sistema de ensayo de disolución DT-610 (Jasco Corp.), se llevó a cabo una evaluación de la disolución del tolvaptán a partir de los gránulos de matriz según el segundo método de ensayo de disolución (método de las paletas) de la farmacopea japonesa. Se añadió polisorbato 80 a un tampón diluido de McIlvaine de pH 7,4 en una concentración del 1% p/v. Esta solución (900 ml) se utilizó como solución de ensayo de disolución. La velocidad de rotación de las paletas fue de 100 rpm y se utilizaron dos longitudes de onda de 268 nm y 350 nm como longitudes de onda de medición.

La tabla 22 muestra los resultados de la medición del producto de descomposición A.

[Tabla 22]

Muestra	Cantidad de producto de descomposición A producido
Inmediatamente después de la producción	0,01%
Tras un almacenamiento de 1 año a temperatura ambiente	0,13%
Tras un almacenamiento de 2 semanas a 60°C	0,48%

La tabla 23 muestra los resultados del ensayo de disolución. En la tabla, la "Δ porcentaje de disolución" se calcula restando el porcentaje de disolución tras un almacenamiento de dos semanas a 60°C al porcentaje de disolución tras un almacenamiento de un año a temperatura ambiente.

[Tabla 23]

Tiempo de muestreo	Inmediatamente después de la producción	Tras almacenamiento de 1 año a temperatura ambiente	Tras almacenamiento a 60°C/2 semanas	Δ Porcentaje de disolución
0,5 horas	53,4%	56,2%	34,2%	22,0%
1 hora	98,0%	81,4%	52,9%	28,5%
2 horas	99,7%	92,7%	67,7%	25,0%

Cuando los gránulos de matriz contenían un plastificante (polisorbato 80), la cantidad de producto de descomposición A producido aumentó notablemente, mientras que el porcentaje de disolución disminuyó significativamente. Además, durante el almacenamiento de un año a temperatura ambiente, la cantidad de producto de descomposición A producido aumentó y la disolución mostró cierto retraso. Estos resultados demuestran que los gránulos de matriz obtenidos en el ejemplo comparativo 5 fueron notablemente inferiores en estabilidad de la disolución a lo largo del tiempo.

Ejemplo 18

Se introdujeron tolvaptán amorfo (180 g; cantidad de tolvaptán: 120 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 25,8 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 18 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 18 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 60 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 15 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 250 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió cinco veces a una velocidad de husillo de 60 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 50 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos. Dichos gránulos de matriz se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño comprendido entre 600 y 1.000 μm. Los gránulos secos contienen un 7,4% en peso de copolímero S de ácido metacrílico.

Ejemplo 19

Se introdujeron tolvaptán amorfo (180 g; cantidad de tolvaptán: 120 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 25,8 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 18 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 60 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 8 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 160 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de

cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió seis veces a una velocidad de husillo de 60 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud de aproximadamente 10 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 25 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos. Dichos gránulos de matriz se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño comprendido entre 600 y 1.000 µm. Los gránulos secos contienen un 11,7% en peso de copolímero S de ácido metacrílico.

10 Ejemplo 20

Se introdujeron tolvaptán amorfo (180 g; cantidad de tolvaptán: 120 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 25,8 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 54 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 18 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 60 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 11 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 180 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 60 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 3 y 5 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos. Dichos gránulos de matriz se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño comprendido entre 600 y 1.000 µm. Los gránulos secos contienen un 19,2% en peso de copolímero S de ácido metacrílico.

30 Ejemplo comparativo 6

Se introdujeron tolvaptán amorfo (90 g; cantidad de tolvaptán: 60 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 12,9 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.) y 18 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 30 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 6 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 210 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió cinco veces a una velocidad de husillo de 60 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 1 y 2 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 60 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos. Dichos gránulos de matriz se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño comprendido entre 600 y 1.000 µm. Los gránulos secos no contienen copolímero S de ácido metacrílico.

Prueba de disolución

50 Con un sistema de ensayo de disolución DT-610 (Jasco Corp.), se llevó a cabo una evaluación de la disolución del tolvaptán a partir de los gránulos de matriz según el segundo método de ensayo de disolución (método de las paletas) de la farmacopea japonesa. Se utilizaron las siguientes soluciones de ensayo 1 y 2.

55 Solución de ensayo 1: 900 ml de solución en la que se añadió polisorbato 80 a una primera solución (pH 1,2) como solución de ensayo de disolución de la farmacopea japonesa, 15ª edición, en una concentración del 1% p/v.

Solución de ensayo 2: 900 ml de solución en la que se añadió polisorbato 80 a un tampón McIlvaine diluido (pH 7,4) en una concentración del 1% p/v.

60 La velocidad de rotación de las paletas para las dos soluciones fue de 50 rpm y se utilizaron dos longitudes de onda de 268 nm y 350 nm como longitudes de onda de medición.

La tabla 24 muestra los resultados del ensayo de disolución para la solución de ensayo 1. El valor numérico de la tabla indica el valor medio de tres ensayos.

[Tabla 24]

Tiempo de muestreo	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
0,5 horas	6,5%	6,1%	6,8%	6,9%
1 hora	11,8%	10,8%	11,9%	11,6%
2 horas	19,3%	17,3%	19,8%	18,7%

5 En un entorno ácido de pH 1,2, no se apreció diferencia en la disolución del fármaco a partir de los gránulos ni ninguna diferencia en la relación de contenido del polímero de ácido metacrílico.

La tabla 25 muestra los resultados del ensayo de disolución para la solución de ensayo 2. El valor de la tabla indica el valor medio de tres ensayos.

10 [Tabla 25]

Tiempo de muestreo	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20
0,5 horas	6,3%	9,8%	12,7%	31,9%
1 hora	11,5%	18,5%	30,1%	72,1%
2 horas	18,8%	30,2%	54,3%	97,6%

15 En las regiones de pH en que los polímeros de ácido metacrílico se disuelven, la disolución se aceleró de acuerdo con su cantidad; sin embargo, el ejemplo comparativo 6 mostró exactamente la misma tendencia de disolución que en el entorno ácido.

Ejemplo 21

20 Se introdujeron fenitoína (100 g, Sigma-Aldrich), 60 g de Erythritol 100M (eritritol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 15 g de Eudragit L100 (copolímero L de ácido metacrílico, Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 40 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 9,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 150 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 10 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos.

35 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 26]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	24,9°C
Tras la 1ª extrusión	26,8°C
Tras la 2ª extrusión	27,1°C
Tras la 3ª extrusión	27,0°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 1,9°C

40 Ejemplo 22

45 Se introdujeron aspirina (ácido acetilsalicílico, 100 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 10 g de Lactitol LC-1 (lactitol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 40 g de Eudragit L100D55 (copolímero LD de ácido metacrílico; Degussa AG) y 20 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 40 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 9 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 130 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 19,3%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 2 y 3 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado

con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos.

5 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

10 [Tabla 27]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	25,0°C
Tras la 1ª extrusión	32,6°C
Tras la 2ª extrusión	34,6°C
Tras la 3ª extrusión	34,6°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 7,6°C

Ejemplo 23

15 Se introdujeron naproxeno (15 g, Sigma-Aldrich), 30 g de Trehalose P (trehalosa dihidratada; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 40 g de Eudragit L100D55 (copolímero LD de ácido metacrílico; Degussa AG) y 30 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 20 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 4,5 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 140 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,6 mm y una relación de apertura del 22,6%. La extrusión se repitió tres veces a una velocidad de husillo de 40 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud comprendida aproximadamente entre 4 y 5 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 30 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 2 horas, a fin de obtener gránulos secos.

20
25
30 Con un termómetro infrarrojo IR-101 sin contacto (Technoline Ltd.), se midió la temperatura del producto amasado tras su amasado en húmedo y la temperatura del producto amasado en húmedo se midió después de cada extrusión. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

35 [Tabla 28]

Producto amasado en húmedo	Temperatura medida
Tras el amasado en húmedo	25,0°C
Tras la 1ª extrusión	34,5°C
Tras la 2ª extrusión	35,9°C
Tras la 3ª extrusión	36,4°C
Diferencia de temperatura antes y después de la 1ª extrusión	Δ 9,5°C

Ejemplo 24

40 Los gránulos secos (196 g) obtenidos en el ejemplo 20 se mezclaron con 0,8 g de Adsolider-101 (dióxido de silicio; Y. K. F. Inc.), y se llenó una cápsula de hipromelosa de tamaño n.º 3 con 141 mg de los gránulos resultantes. La cápsula contiene 60 mg de tolvaptán.

Ejemplo 25

45 Se introdujeron tolvaptán amorfo (180 g; cantidad de tolvaptán: 120 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 25,8 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 30 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 18 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 60 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 3 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 180 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió seis veces a una velocidad de husillo de 60 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud de

aproximadamente 2 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 60 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 4 horas. Los gránulos secos se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño de 780 µm. Los gránulos (179 g) se mezclaron con 0,8 g de Adsolider-101 (dióxido de silicio; Y. K. F. Inc.), y se llenó una cápsula de hipromelosa de tamaño n.º 3 con 129 mg de los gránulos resultantes. La cápsula contiene 60 mg de tolvaptán.

Ejemplo 26

Se introdujeron tolvaptán amorfo (180 g; cantidad de tolvaptán: 120 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 25,8 g de Sunmalt-S (maltosa monohidratada; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 54 g de Eudragit S100 (copolímero S de ácido metacrílico; Degussa AG) y 30 g de Ceolus PH-301 (celulosa cristalina; Asahi Kasei Chemicals Corp.) en una Speed Kneader NSK-150 (una granuladora de mezclado; Okada Seiko Co., Ltd.). A continuación se añadieron 60 g de solución acuosa de HPC-L al 5% p/v (hidroxipropilcelulosa; Nippon Soda Co., Ltd.) y 16 g de agua purificada como soluciones aglutinantes y se amasó en húmedo durante 180 segundos. El producto amasado se introdujo gradualmente en una Dome Gran DG-L1 (una extrusora; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipada con una matriz en forma de cúpula, con un tamaño de poro de 0,8 mm y una relación de apertura del 22,5%. La extrusión se repitió cuatro veces a una velocidad de husillo de 60 rpm a fin de producir extruidos finos en forma de fideo con una longitud de aproximadamente 2 cm. Utilizando un Marumerizer QJ-400 (un esferizador; Fuji Paudal Co., Ltd.) equipado con una placa de trama cruzada con pasos tallados a intervalos de 3 mm, los extruidos se procesaron durante 60 segundos a una velocidad de rotación de aproximadamente 1.000 rpm, obteniéndose gránulos húmedos. Dichos gránulos húmedos se secaron con un SPHH-200 (un horno de bandejas; Tabai Espec Corp.) ajustado a 70°C, durante 4 horas. Los gránulos secos se tamizaron hasta seleccionar los de un tamaño de 780 µm. Los gránulos (217 g) se mezclaron con 0,9 g de Adsolider-101 (dióxido de silicio; Y. K. F. Inc.), y se llenó una cápsula de hipromelosa de tamaño n.º 3 con 147 mg de los gránulos resultantes. La cápsula contiene 60 mg de tolvaptán.

Método de ensayo de disolución

Con un sistema de ensayo de disolución NTR-6200A (Toyama Sangyo Co., Ltd.), se llevó a cabo una evaluación de la disolución del tolvaptán a partir de las cápsulas obtenidas en los ejemplos 24, 25 y 26 según el segundo método de ensayo de disolución (método de las paletas) de la farmacopea japonesa. Se utilizó la siguiente solución de ensayo.

Solución de ensayo: 900 ml de solución en la que se añadió polisorbato 80 a una segunda solución (pH 6,8) como solución de ensayo de disolución de la farmacopea japonesa, 15ª edición, en una concentración del 1% p/v.

Longitud de onda de medición: λ1, 268 nm; λ2, 350 nm

Velocidad de rotación de las paletas: 100 rpm

Número de muestras: n = 6

Tiempo de muestreo: 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas

Cálculo del tiempo para la disolución del 50% (T₅₀)

Se estimó el tiempo necesario para que se disolviera el 50% del tolvaptán a partir de la figura 1.

[Tabla 29] Tiempo de disolución del 50% de los ejemplos 24, 25 y 26 (T₅₀)

	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
T ₅₀	3,72 h.	4,28 h.	7,03 h.

Ensayo de administración oral

A fin de confirmar el efecto de liberación controlada de la preparación farmacéutica sólida según la presente invención, se llevó a cabo un ensayo de administración oral en sujetos humanos sanos. Se asignaron aleatoriamente dieciocho hombres y mujeres sanos (de 18 a 45 años) a un grupo A, un grupo B y un grupo C de seis individuos cada uno. Se llevó a cabo un estudio cruzado incompleto de tres grupos y cuatro etapas de acuerdo con la siguiente pauta.

[Tabla 30] Pauta de dosificación del ensayo de administración oral

Grupo	1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa
A	Comprimidos de liberación inmediata administrados en ayunas dos veces al día	Ejemplo 24 administrado en ayunas una vez al día	Ejemplo 25 administrado en ayunas una vez al día	Ejemplo 25 administrado en ayunas una vez al día
B	Comprimidos de liberación inmediata administrados en ayunas dos veces al día	Ejemplo 26 administrado en ayunas una vez al día	Ejemplo 24 administrado en ayunas una vez al día	Ejemplo 24 administrado después de la comida una vez al día
C	Comprimidos de liberación inmediata administrados en ayunas dos veces al día	Ejemplo 25 administrado en ayunas una vez al día	Ejemplo 26 administrado en ayunas una vez al día	Ejemplo 26 administrado después de la comida una vez al día

5 En la primera etapa, se administraron comprimidos de liberación inmediata a todos los grupos en ayunas dos veces al día. Se administraron por vía oral dos comprimidos que en conjunto contenían un total de 45 mg de tolvaptán (un comprimido de 30 mg y otro de 15 mg) en ayunas a primera hora de la mañana; al cabo de 8 horas se administró un comprimido de 15 mg por vía oral. La dosis diaria de tolvaptán fue de 60 mg. En la segunda etapa, las diferentes cápsulas obtenidas en los ejemplos 24, 25 y 26 se administraron por vía oral a todos los grupos en ayunas. En la tercera etapa, las cápsulas obtenidas en los ejemplos 24, 25 y 26, diferentes de las administradas en la segunda etapa, se administraron por vía oral a todos los grupos en ayunas. En la cuarta etapa, las mismas cápsulas de los ejemplos 24, 25 y 26, como las que se administran en la tercera etapa, se administraron por vía oral después de las comidas. Las comidas consistieron en alimentos ricos en grasas dispuestos de acuerdo con las indicaciones de la FDA de los EE.UU. (documento no de patente 2). Las cápsulas de los ejemplos 24, 25 y 26 se administraron por vía oral al cabo de 30 minutos después de cada comida. El número de casos en que los comprimidos de liberación inmediata y las cápsulas de los ejemplos 24, 25 y 26 se administraron en ayunas fueron 18 y 12, respectivamente, y el número de casos en que las cápsulas de los ejemplos 24, 25 y 26 se administraron tras las comidas fue de seis. La composición de las formulaciones de liberación inmediata son las siguientes.

20 Documento no de patente 2: Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies., U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration y Center for Drug Evaluation and Research (CDER), diciembre de 2002.

Ejemplo comparativo 7: comprimido de 30 mg (comprimido de liberación inmediata)

25 Se mezclaron e introdujeron tolvaptán amorfo (112,5 g; cantidad de tolvaptán: 75 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 185 g de lactosa monohidratada, 50 g de almidón de maíz y 50 g de celulosa cristalina en un secador de granulación de lecho fluidizado (Multiplex MP-01; Powrex Corporation). Se llevaron a cabo una granulación en lecho fluido y un secado utilizando 200 g de solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5% p/v con un contenido de grupo hidroxipropilo comprendido entre el 53 y el 78% en peso, y se obtuvieron materiales granulados. Los materiales granulados se mezclaron con 22,5 g de LH-11 (hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) y 5 g de estearato de magnesio a fin de obtener gránulos para comprimidos. Los gránulos se comprimieron con una máquina compresora rotatoria (12HUK-AWC; Kikusui Seisakusho Ltd.) a una presión de compresión de 900 kg y una velocidad de rotación de 40 rpm hasta obtener comprimidos planos con un peso de aproximadamente 174 mg y 8 mm de diámetro que contienen 30 mg de tolvaptán.

Ejemplo comparativo 8: 15 mg de comprimido (comprimido de liberación inmediata)

40 Se mezclaron e introdujeron tolvaptán amorfo (56,3 g; cantidad de tolvaptán: 37,6 g) preparado en el ejemplo de referencia 1, 256,3 g de lactosa monohidratada, 50 g de almidón de maíz y 50 g de celulosa cristalina en un secador de granulación de lecho fluidizado (Multiplex MP-01; Powrex Corporation). Se llevaron a cabo una granulación en lecho fluido y un secado utilizando 200 g de solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5% p/v con un contenido de grupo hidroxipropilo comprendido entre el 53 y el 78% en peso, y se obtuvieron materiales granulados. Los materiales granulados se mezclaron con 22,5 g de LH-11 (hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) y 5 g de estearato de magnesio a fin de obtener gránulos para comprimidos. Los gránulos se comprimieron con una máquina compresora rotatoria (12HUK-AWC; Kikusui Seisakusho Ltd.) a una presión de compresión de 1.000 kg y una velocidad de rotación de 50 rpm hasta obtener comprimidos planos con un peso de aproximadamente 180 mg y 8 mm de diámetro que contienen 15 mg de tolvaptán.

Evaluación

50 Se tomaron periódicamente muestras de sangre y se midió la concentración de tolvaptán en plasma. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon con el software WinNonlin (versión 4.0; Pharsight Corporation) y el software PSAG-CP (Asmedica Co.).

55 La figura 2 muestra la concentración plasmática de tolvaptán después de la administración en ayunas. La figura 3 muestra la concentración plasmática de tolvaptán después de la administración en ayunas.

[Tabla 31] Parámetros farmacocinéticos (PK) de cada preparación administrada en el ensayo de administración oral

Parámetro PK	Comprimidos de liberación inmediata 45mg+15mg	Ejemplo 24, 60mg	Ejemplo 25, 60mg	Ejemplo 26, 60mg
Administrados en ayunas (comprimido de liberación inmediata, n = 18; ejemplos 24)				
C _{max} (ng/mL)	414 ± 96,3	375 ± 168	385 ± 175	441 ± 168
AUC _∞ (ng·h/mL)	4.840 ± 1.520	5.660 ± 1.730	6.300 ± 2.510	5.950 ± 1.990
t _{1/2} (h)	7,6 ± 1,9	9,2 ± 1,9	10,1 ± 3,0	10,2 ± 3,1
C _{24h} (ng/mL)	49,5 ± 26,5	88,1 ± 41,0	102,8 ± 38,6	113,3 ± 90,4
MRT _t (h)		15,91 ± 3,64	15,84 ± 1,75	15,22 ± 2,60
Administrados después de la comida (n=6)				
C _{max} (ng/mL)		505 ± 80,8	507 ± 185	588 ± 102
AUC _∞ (ng·h/mL)		5.300 ± 1.580	6.349 ± 2.870	7.710 ± 2.430
t _{1/2} (h)		7,7 ± 1,4	7,5 ± 3,1	8,0 ± 1,8
C _{24h} (ng/mL)		63,9 ± 34,9	90,3 ± 40,7	164,6 ± 83,9
MRT _t (h)		12,61 ± 1,90	13,91 ± 1,23	15,65 ± 2,82

5 La figura 4 muestra esquemáticamente la relación entre el tiempo medio de permanencia (MRT) y el tiempo de disolución del 50% del fármaco (T₅₀) de los ejemplos 24 a 26 (correlación *in vitro-in vivo*). El nivel B indica una buena relación entre el MRT y el T₅₀ de acuerdo con las indicaciones de la FDA de los EE.UU. (documento no de patente 3).

10 Documento no de patente 3: Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of *In vitro/In vivo* Correlations, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration y Center for Drug Evaluation and Research (CDER), septiembre de 1997.

15 Cambios en el tono del color en las muestras almacenadas durante un periodo prolongado

Procedimientos de ensayo

20 Los gránulos de los ejemplos 13, 14, 15 y 16 se guardaron en bolsas de polietileno cerradas herméticamente y se almacenaron en una habitación durante un año o más. No se controlaron la temperatura ni la humedad. Se comprobaron visualmente los cambios en el tono del color antes y después del almacenamiento. Además, se evaluó la dureza de los gránulos al tacto.

Muestra	Sacárido/polialcohol	Tono	Dureza de los gránulos
Ejemplo 13	Maltosa monohidratada	Sin cambios	Sin cambios
Ejemplo 14	Eritritol	Sin cambios	Sin cambios
Ejemplo 15	Lactitol monohidratado	Sin cambios	Sin cambios
Ejemplo 16	Trehalosa dihidratada	Sin cambios	Sin cambios

25 No se observaron cambios en el tono de color ni en la dureza de los gránulos en los ejemplos 13 a 16.

Aplicabilidad industrial

30 La preparación farmacéutica sólida según la presente invención tiene muchas aplicaciones en el ámbito de la medicina. Particularmente, la preparación sólida puede proporcionar una excelente plasticidad a los productos amasados durante la producción sin necesidad de utilizar un plastificante. Además, la preparación puede superar los problemas resultantes de la incorporación de un plastificante; por consiguiente, la preparación resulta muy útil. Además, la preparación tiene un elevado valor de utilidad como preparación farmacéutica sólida de liberación controlada oral.

35

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica sólida de tipo matriz, que comprende:
 - 5 (a) un polímero entérico a base de ácido metacrílico; y
 - (b) un sacárido y/o un polialcohol,en la que 1 g del sacárido y/o el polialcohol (b) se pueden disolver en no más de 4 g de agua en un determinado
10 punto de temperatura del agua entre 20°C y 25°C.
2. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en la que la cantidad de sacárido y/o polialcohol es de 0,1 a 10 partes en peso sobre la base de 1 parte en peso del polímero entérico a base de ácido metacrílico.
- 15 3. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que el sacárido y/o el polialcohol presentan un punto de fusión de 140°C o inferior.
4. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 o 2, que se encuentra exento de plastificante.
- 20 5. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 3, que se encuentra exento de plastificante.
6. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 o 2, que se prepara mediante un procedimiento de producción que incluye un proceso de extrusión.
- 25 7. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 3, que se prepara mediante un procedimiento de producción que incluye un proceso de extrusión.

Fig. 1

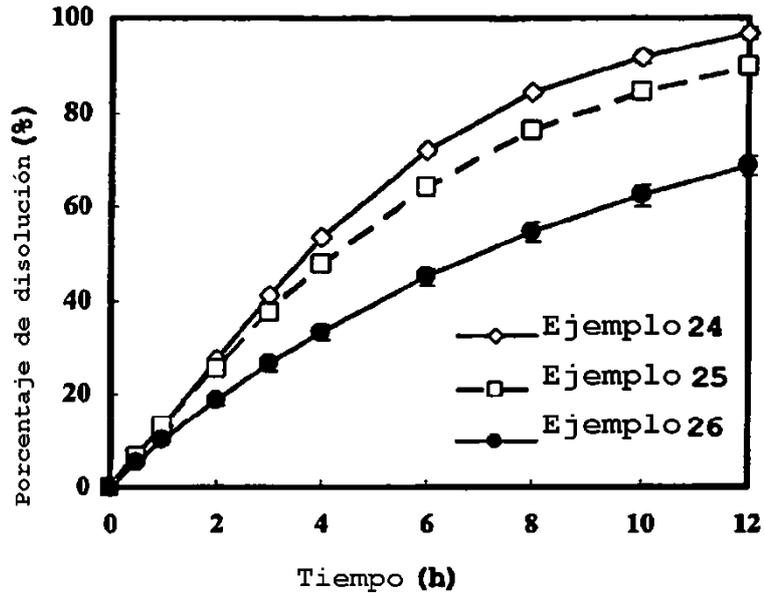


Fig. 2

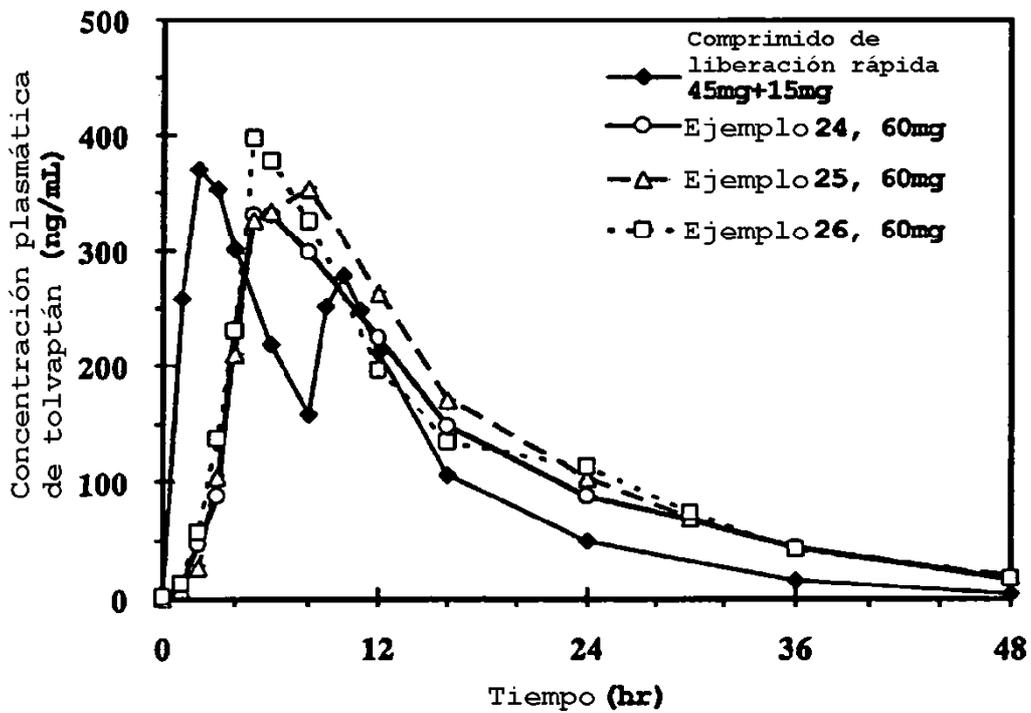


Fig. 3

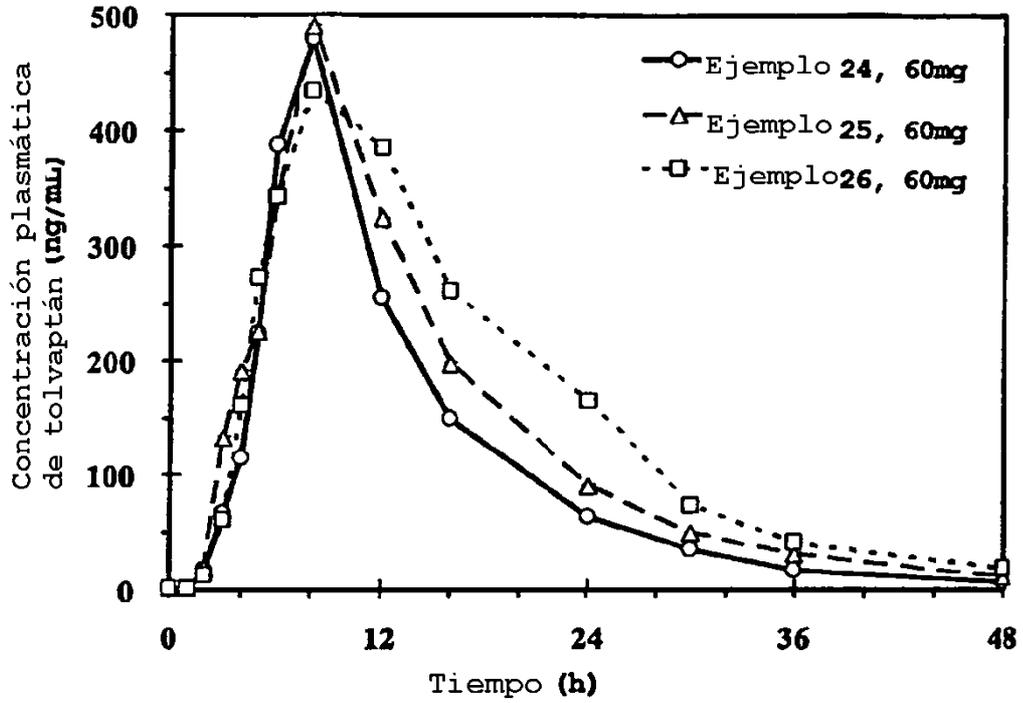


Fig. 4

